

ALFREDO LÖHR JUNIOR

ESTUDO DO USO DE MIDAZOLAM EM CRIANÇAS COM ESTADO DE MAL EPILÉPTICO

Dissertação apresentada como requisito parcial
à obtenção do grau de Mestre em Medicina
Interna, do Departamento Clínica Médica, do
Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal
do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Lineu César Werneck

CURITIBA

1998



PARECER

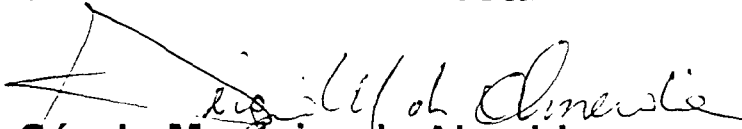
Parecer Conjunto dos Professores Dr. Lineu César Werneck, Dr. Jaderson Costa da Costa e Dr. Sérgio Monteiro de Almeida sobre a Dissertação de Mestrado em Medicina Interna da Universidade Federal do Paraná, elaborada pelo **Dr. ALFREDO LÖRHR JÚNIOR**, intitulada **“ESTUDO DO USO DE MIDAZOLAM EM CRIANÇAS COM ESTADO DE MAL EPILEPTICO”**.

A Banca Examinadora considerou que o **Dr. ALFREDO LÖRHR JÚNIOR**, apresentou trabalho adequado para Dissertação de Mestrado e o defendeu com segurança e propriedade nas argüições que lhe foram feitas, atribuindo-lhe **Conceito “ A ”**, correspondente ao **Grau “ 10 ”** sendo pois unanimemente recomendado à Universidade Federal do Paraná que lhe seja concedido o título de **Mestre em Medicina Interna** e a publicação da Dissertação em veículo de divulgação conveniente, depois de incorporadas as sugestões apresentadas no decurso das argüições.

Curitiba, 29 de janeiro de 1999.


Prof. Dr. **Lineu César Werneck**


Prof. Dr. **Jaderson Costa da Costa**


Prof. Dr. **Sérgio Monteiro de Almeida**

Mesmo que os horizontes possam existir, eles são horizontes em fuga, que nunca serão atingidos; numa terra de horizontes em fuga, um viajante inspirado sempre encontrará novas maravilhas.

Marcelo Gleiser, 1998

*Dedico este trabalho às crianças portadoras
de estado de mal epiléptico, na esperança
de com elas ter contribuído.*

AGRADECIMENTOS

À minha esposa Suzane, minhas filhas Andressa e Thaise, pelo apoio carinho e compreensão.

À minha mãe Sra. Frieda Stuermer, pela ternura e admiração.

Aos colegas de trabalho do Hospital Infantil Pequeno Príncipe, Dra. Maria Julia Camiña Bugallo, Dra. Mara Lucia Schmitz Ferreira Santos, Dr. Antonio Carlos de Farias, que com seu apoio contribuíram para a realização deste trabalho, inclusive pela autorização e seguimento de vários dos seus pacientes que integraram o presente estudo.

A todo o pessoal do Departamento do SAME do Hospital Infantil Pequeno Príncipe, em especial: Eliones M. Panzotto Saliban, Cintia Fausto Laurek, Jucilene Pereira Araujo, Rosimeri Soares da Veiga, Ivanete Aparecida Ribeiro Costa, Rosilene Dias Machado, André Luis Fey e Eder J. Artuso, que gentilmente colaboraram para o levantamento e separação dos prontuários médicos.

Aos médicos plantonistas e colegas da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Infantil Pequeno Príncipe, pela colaboração.

Aos companheiros do Hospital de Clínicas, Dr. Pedro André Kowacs, Dra. Rosana H. Scola, Dr. Carlos Eduardo Silvado, Dr. Luciano de Paola, Dr. Ehrenfried O. Wittig, Dr. Helio Teive pela amizade e as sugestões.

À Sra. Angela da Matta Silveira Martins, pela realização dos procedimentos estatísticos.

Agradeço especialmente ao Professor Dr. Lineu César Werneck, pelo privilégio de ter sido seu orientando, pela dedicação do seu tempo no planejamento do banco de dados e pelas suas críticas de alto estilo acadêmico que, certamente, me proporcionaram a oportunidade de crescimento pessoal e profissional.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	vii
LISTA DE ABREVIATURAS	viii
RESUMO	ix
ABSTRACT	x
INTRODUÇÃO	1
1 REVISÃO DE LITERATURA	3
1.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	3
1.2 CONCEITO E CLASSIFICAÇÃO DO ESTADO DE MAL EPILÉPTICO	3
1.3 FISILOGIA E FISIOPATOLOGIA DO ESTADO DE MAL EPILÉPTICO.....	5
1.4 EPIDEMIOLOGIA, MORBIDADE E MORTALIDADE DO ESTADO DE MAL EPILÉPTICO	9
1.5 O ELETREENCEFALOGRAMA NO ESTADO DE MAL EPILÉPTICO	11
1.6 FARMACOTERAPIA NO ESTADO DE MAL EPILÉPTICO.....	12
1.6.1 Modo de Ação das Drogas Antiepilépticas.....	12
1.6.2 Propriedades Ideais de uma Droga Antiepiléptica.....	12
1.6.3 Comentário sobre Principais Drogas Usadas no Estado de Mal Epiléptico	13
1.7 CONDUTA NO TRATAMENTO DO ESTADO DE MAL EPILÉPTICO.....	15
1.7.1 Manejo do Paciente com Estado de Mal Epiléptico	15
1.7.2 Tratamento Medicamentoso do Estado de Mal Epiléptico.....	16
1.7.2.1 Benzodiazepínicos	17
1.7.2.2 Fenitoína	19
1.7.2.3 Barbitúricos	20
1.7.2.4 Outros medicamentos	23
1.7.3 Protocolo do Estado de Mal Epiléptico em Crianças	24

2 OBJETIVOS	27
3 MATERIAL E MÉTODOS	28
3.1 CASUÍSTICA	28
3.2 MÉTODO.....	36
4 METODOLOGIA ESTATÍSTICA	40
5 RESULTADOS	41
6 DISCUSSÃO	48
CONCLUSÃO	60
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	61
ANEXO 1 - IDENTIFICAÇÃO/DADOS GERAIS	68
ANEXO 2 - OBSERVAÇÃO CLÍNICA DO ESTADO DE MAL EPILEPTICO, CONTROLE DA INFUSÃO DO MIDAZOLAM GRUPO – MIDAZOLAM - OBSERVAÇÃO	71
ANEXO 3 - OBSERVAÇÃO CLÍNICA DO ESTADO DE MAL EPILEPTICO CONTROLE DA INFUSÃO DO THIOPENTAL GRUPO B – THIOPENTAL – HISTÓRICO	73
ANEXO 4 - DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO INFORMADO	75
ANEXO 5 - QUADROS ESTATÍSTICOS	77

LISTA DE TABELAS

1 CASUÍSTICA - GRUPO A – MIDAZOLAM	32
2 CASUÍSTICA - GRUPO B – THIOPENTAL	33
3 ETIOLOGIA DO EME PARA OS GRUPOS A E B	34
4 ETIOLOGIA DO EME OBSERVADOS NOS GRUPOS A E B	35
5 TIPOS DE CRISES OBSERVADAS NOS PACIENTES DOS GRUPOS A E B.....	35
6 DISTÚRPIO METABÓLICO APRESENTADO NOS GRUPOS A E B	42
7 DISTÚRBIOS HIDROELETROLÍTICOS ENCONTRADOS NOS GRUPOS A E B.....	42
8 COMPLICAÇÕES TIPO CIANOSE, CHOQUE, ANEMIA E AGITAÇÃO, OBSERVADA NOS GRUPOS A E B	43
9 DOSAGEM DE MIDAZOLAM UTILIZADA.....	44
10 DOSAGEM UTILIZADA DO THIOPENTAL.....	44
11 TEMPO PARA O CONTROLE DAS CRISES DO GRUPO MIDAZOLAM	45
12 TEMPO PARA O CONTROLE DAS CRISES DO GRUPO THIOPENTAL	46
13 ACHADOS ELETRENOCEFALOGRAFÍCOS DOS GRUPOS A E B.....	46
14 ACHADOS DE TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTADORIZADA CRANIAL DOS GRUPOS A E B.....	47
15 USO CONCOMITANTE DE OUTROS ANTICONVULSIVANTES NA TERAPIA DOS GRUPOS A E B.....	47

LISTA DE ABREVIATURAS

- EEG - Eletrencefalograma
- EMC - Estado de mal convulsivo
- EME - Estado de mal epiléptico
- EMER - Estado de mal epiléptico refratário
- GABA - Ácido gama amino butírico
- HIPP - Hospital Infantil Pequeno Príncipe
- UTI - Unidade de terapia intensiva

RESUMO

O presente estudo teve o propósito de reavaliar o uso do midazolam em crianças com estado de mal epilético refratário. Foram avaliadas 50 crianças com estado de mal epilético, internadas na unidade de terapia intensiva do Hospital Infantil Pequeno Príncipe – Curitiba, Paraná, Brasil. O estudo foi caracterizado por dois grupos de pacientes, Grupo A - Midazolam (n=24) prospectivo, e o Grupo B - Thiopental (n=26) histórico. O Grupo Midazolam compôs-se por crianças com o diagnóstico clínico de estado de mal epilético refratário, com idade entre 3 meses e 17 anos. Estes pacientes receberam previamente benzodiazepina e difenilhidantoína. Não havendo controle das crises, receberam uma dose de midazolam (200 µg/kg) intravenoso em bolo, seguindo-se a uma infusão intravenosa contínua na razão de 0,25 à 15 µg/kg/min. A dose média de infusão contínua não pode ser estabelecida, tendo em vista que 85,7% desses pacientes receberam concomitantemente outras medicações anticonvulsivantes e em função da ampla variação das doses do midazolam utilizada. O Grupo B -Thiopental (n=26) foi constituído por crianças de idade entre 3 meses a 12 anos, com diagnóstico clínico de estado de mal epilético. Este grupo recebeu também previamente benzodiazepina e difenilhidantoína. Não havendo controle das convulsões, foi administrada uma dose em bolo intravenoso de thiopental 1 mg/kg, seguindo-se uma infusão intravenosa contínua de thiopental na razão de 10-120µg/kg/min. Com relação ao tempo (6 horas) de controle das crises e sua efetividade, não houve significância estatística para os dois grupos. No Grupo Midazolam houve significativamente menos complicações durante o tratamento. Menos cianose ($p=0,00006$); ausência de coma ($p<0,00001$); e menos crianças necessitaram de ventilação assistida ($p<0,00001$). Em 12,5%, os pacientes do Grupo Midazolam, após a suspensão do midazolam apresentaram alterações psíquicas, como agitação e confusão mental, inquietude e alucinação visual. Conclui-se que o midazolam é efetivo no controle do estado de mal epilético em crianças, associado simultaneamente a outras drogas antiepiléticas. Sugere-se o seu uso no tratamento de *status epilepticus* em crianças antes do coma barbitúrico com thiopental.

ABSTRACT

The present study had the purpose of evaluating the use of midazolam in children with refractory *status epilepticus*. Fifty children with refractory *status epilepticus* admitted in the unit of intensive care of the Hospital Infantil Pequeno Principe, Curitiba, Paraná, Brasil were analysed. The study consisted of analysing two groups of patients: group A – Midazolam - a prospective study, and group B - Thiopental, historical group. The Midazolam group consisted of 24 children diagnosed as having refractory *status epilepticus* and aged between 3 months old and 17 years old. These patients had already had previous medication with benzodiazepin and diphenylhydantoin. Due to the fact that there was no effective control of the seizures, they received a dose of midazolam of 200 µg/kg intravenous in bolus, being followed a continuous intravenous infusion at the rate of 0,25 – 15 µg/kg/min. It was not possible to establish the average dose of the intravenous continuous infusion of midazolam because 87,5% of the patients received simultaneously other antiepileptic drugs. The Thiopental group consisted of 26 children aged between 3 months old and 12 years old. This group had also received previous medications with benzodiazepin and diphenylhydantoin, without having obtained control of their seizures. However, group B received thiopental 1 mg/kg intravenous in bolus followed by continuous intravenous infusion at the rate of 10-120 µg/kg/min. In relation to the time (6 hours) of seizure control and effectiveness, there was no statistical significance for the two groups. The Midazolam group had significantly less complications during the treatment: less cyanosis ($p=0,00006$), absence of coma ($p<0,00001$), and they did not need respiratory support ($p<0,00001$). When this therapy was ceased, 12,5% of the patients from this group showed psychological disorders such as mental confusion, aggressivity, restlessness, hallucinations, and agitation. The findings in this study led to the conclusion that midazolam associated with other antiepileptic drugs is effective in the control of *status epilepticus* in children. Thus we suggest the use of midazolam before the use of the thiopental for the treatment of children with *status epilepticus*.

INTRODUÇÃO

A epilepsia desde as mais remotas eras sempre despertou o interesse de religiosos e médicos, e mais recentemente dos neurologistas e pesquisadores. Houve tempos em que a crise epiléptica era considerada uma doença sagrada, ou seja, o indivíduo acometido do ataque epiléptico certamente tinha a “possessão demoníaca”.

Crises epiléticas podem acometer os indivíduos desde o nascimento até a senectude, e a sua etiologia é multifatorial e não totalmente esclarecida. Muitas terapias já foram utilizadas para serem obtidos o controle e a cura deste distúrbio neurológico (BADÓSA, 1973). Os gregos, na antigüidade, costumavam tratá-las com “dietas especiais”, “jejuns” e exercícios. Talvez, o marco mais importante e inicial da abordagem ética e racional do tratamento das crises epiléticas encontre-se nas contribuições de Hipócrates. Porém, as idéias de Hipócrates, embora muito sábias, não estavam isentas de distorções. Em uma de suas descrições deste mal afirmou que a epilepsia não era “perigosa”, o que na atualidade mostrou-se nem sempre ser verdadeiro.

O *Status Epilepticus*, denominado na língua portuguesa “Estado de Mal Epiléptico” (EME) ou “Estado de Mal Convulsivo” (EMC), foi mencionado pela primeira vez na literatura médica por Sydenham, em 1689. O EME é um exemplo claro da gravidade das crises epiléticas, tendo uma taxa de mortalidade e morbidade significativa (SCOTT, 1993; TREIMAN, 1990; TREIMAN, 1989; GOODMAN & GILMAN, 1973; ROWAN & SCOTT, 1970;).

A abordagem medicamentosa desta enfermidade neurológica emergencial começou com Locock, usando os brometos em 1857. Hauptmann, em 1912, introduziu o fenobarbital, inicialmente por via

intramuscular e posteriormente por via endovenosa. No ano de 1924 foi incluído o paraldeído, e em 1938, por intermédio dos autores Merrit & Putmann, introduziu-se para tratamento sintomático da epilepsia a difenilhidantoína. Mais recentemente, em 1989, utilizaram-se os benzodiazepínicos (SCOTT,1993; TREIMAN, 1990; TREIMAN, 1989; GOODMAN & GILMAN, 1973; ROWAN & SCOTT,1970).

A difenilhidantoína, os barbitúricos, assim como os benzodiazepínicos, são as drogas eleitas na atualidade para o tratamento do estado de mal epiléptico. Recentemente, com relação aos benzodiazepínicos têm sido publicado alguns trabalhos, entre eles destacando-se o de Rivera e colaboradores, no qual o autor preconiza o uso de midazolam por infusão contínua em crianças no controle do EME (KOUL et al., 1997; RIVERA et al.,1993).

Considerando a falta de um consenso sobre o uso pleno desta droga no EME em crianças, resolveu-se, a título de contribuição, estabelecer um estudo com este objetivo em nosso meio.

1 REVISÃO DE LITERATURA

1.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS

Diagnosticar e tratar o estado de mal epiléptico implica lidar com um quadro neurológico emergencial desafiante ao médico plantonista, bem como ao intensivista.

A caracterização efetiva de um EME segue normas clínicas, que devem ser precocemente identificadas e adequadamente conduzidas. A complexidade, a gravidade, assim como o prognóstico das manifestações epiléticas, estão calcados em algumas variáveis, tais como: duração e tipo da crise convulsiva, etiologia, idade do paciente, história anterior de epilepsia, o pronto e adequado atendimento, e a disponibilidade de um medicamento anticonvulsivante ideal.

1.2 CONCEITO E CLASSIFICAÇÃO DO ESTADO DE MAL EPILEPTICO

Gastaut, em 1973, definiu o termo “estado de mal epiléptico” no dicionário sobre epilepsia, publicado pela Organização Mundial de Saúde, como: “um estado caracterizado por uma crise epilética que persiste ou se repete com intervalos suficientemente curtos para criar uma condição epilética fixa e durável” (GASTAUT, 1973). Trata-se de uma definição etimológica, já que a palavra “estado” significa “maneira fixa e durável”, enquanto “mal” é compreendido como a acepção particular de epilepsia (“mal caduco”, “mal sagrado”, “mal comicial”). Essa interpretação tão ampla, e de cunho filosófico, é hoje substituída por descrições melhor operacionalizadas, tornando-a mais lógica.

O EME é definido como qualquer tipo de crise convulsiva única, ou crises recorrentes com duração superior a trinta minutos ou mais, durante as quais não há recuperação do nível de consciência (GURGUEIRA, 1998).

A Classificação do EME é complexa e pode ser categorizada de acordo com a etiologia (idiopática ou sintomática), e principalmente de acordo com a apresentação clínica (presença ou ausência de atividade motora parcial ou generalizada), comprometimento do nível de consciência e quanto aos paroxismos demonstrados pelo traçado eletroencefalográfico. De acordo com Segeleon & Haun, e Gastaut, existem três formas principais de EME (SEGELEON & HAUN, 1996; GASTAUT, 1994):

- a) **EME com Crises Epiléticas Generalizadas**, compreendendo as formas convulsivas e não convulsivas;
- b) **EME com Crises Epiléticas Parciais**, subdivididas em Elementares e Unilaterais;
- c) **Erráticas**.

O quadro 1 mostra os diferentes tipos de EME, de acordo com as formas das crises convulsivas, frequência e faixa etária.

QUADRO 1- CLASSIFICAÇÃO DO EME DE ACORDO COM O TIPO DE CRISE EPILÉPTICA E FREQUÊNCIA, DE ACORDO COM A FAIXA ETÁRIA

ESTADO DE MAL EPILÉPTICO	NEONATAL	LACTENTES E PRÉ-ESCOLARES	ESCOLARES	ADOLESCENTES
• Convulsivo				
Tônico-clônico			+	+
Tônico		+	+	
Clônico		+		
Mioclônico	Excepcional		+	
Errático	+			
• Não Convulsivo				
Ausência típica		+	+	
Ausência atípica		+	+	
Atônica		Excepcional		
• Parcial				
Simples			+	+
Complexo			+	+

FONTE: TASKER, & DEAN, 1992

NOTA: + significa presente

Cockerell & Shorvon, em 1997, dois neurologistas britânicos mais respeitados da atualidade, classificam o estado de mal epiléptico de acordo com a duração das crises em:

- Estádio Precoces: tempo relativo aos primeiros 30 minutos;
- Estádio Estabelecido: período compreendido entre os 30 - 60/90 minutos;
- Estádio Refratário: tempo igual ou superior a 60 minutos.

De acordo com inúmeros autores, a duração da crise convulsiva passou, através dos tempos, a ter um papel de importância na definição no EME. Chegou-se a um consenso com a fixação de 30 minutos como o ponto "cut-off" para a caracterização do estado de mal. O ponto de corte deve-se principalmente a alguns trabalhos como os publicados por Meldrum e Lothmann. Esses autores concluíram, que até os primeiros 30 minutos de crise ainda ocorrem mecanismos de compensação. Após 60 minutos, este estado é considerado refratário, e estes mecanismos de compensação entram em falência (LOTHMANN, 1990; MELDRUM & BRIELEY, 1973; MELDRUM et al., 1973). Entre os diversos tipos de EME, o EME tônico-clônico é o mais frequentemente encontrado na prática médica. Estudos recentes indicam que cerca de 3 a 5% de todos os casos de emergência neurológica que ingressam na unidade de terapia intensiva, são por EME tônico-clônicos (GOULON et al., 1985).

1.3 FISIOLÓGIA E FISIOPATOLOGIA DO ESTADO DE MAL EPILEPTICO

Fisiologicamente, o EME é normalmente dividido em duas fases, e a transição entre a fase um e dois ocorre entre os 30 e 60 minutos de crises convulsivas subentrantes. Este conceito é muito importante, principalmente para o reconhecimento precoce desta entidade nosológica, tendo em vista que as alterações fisiológicas dependem de inúmeros fatores, como: a

localização anatômica do foco, a gravidade das crises e a sua etiologia (LOTHMANN, 1990).

Na **fase um** do EME a atividade convulsiva cerebral acelera o metabolismo cerebral, o fluxo sanguíneo cerebral aumenta e, conseqüentemente, eleva-se o consumo de oxigênio. Posteriormente, os níveis de lactato plasmático e sistêmico sofrem um acréscimo, podendo atingir profunda acidose láctica (AMINOFF & SIMON, 1980). Em decorrência do processo acima descrito, evidenciam-se manifestações clínicas. Dentre elas, pode-se apontar as alterações autonômicas, como: sudorese, salivação, secreção bronquial abundante, vômitos e hipertermia. Com relação às alterações cardiovasculares, verificam-se: aumento inicial da pressão arterial sistêmica e elevação da frequência cardíaca. No tocante às alterações endócrinas, pode figurar a hiperglicemia.

Com a instalação da **fase dois**, os mecanismos naturais de homeostase começam a falhar, havendo quebra da auto-regulação cerebral, visto que o fluxo sanguíneo cerebral depende da pressão arterial, de perfusão. No estágio adiantado ocorre hipotensão arterial resultando em redução do fluxo sanguíneo cerebral, com conseqüente falência do metabolismo energético cerebral. A alta demanda metabólica cerebral, provocada pela atividade epileptogênica, determina fenômenos isquêmicos instalando-se edema cerebral com aumento da pressão intracraniana, seguindo-se de dano cerebral (BROWN & HUSSAIN, 1991a, b; DELGADO-ESCUETA et al., 1982). Neste estágio, pode-se encontrar secundariamente, arritmias cardíacas, aumento de liberação das catecolaminas, hipoglicemia, distúrbios hidroeletrólíticos e gasométricos, acidemia láctica.

Em estádios mais adiantados da fase dois, pode ocorrer necrose tubular aguda devido à mioglobínúria desencadeada pela rabdomiólise. Em situações mais raras a coagulação intravascular disseminada pode

acontecer. A seguir apresenta-se, segundo Shorvon, a listagem das complicações encontradas no EME, quadro 2.

QUADRO 2 – COMPLICAÇÕES MÉDICAS NO EME TÔNICO-CLÔNICO

Cerebral
Dano cerebral hipóxico/metabólico
Dano cerebral decorrente da atividade epilética
Edema cerebral e aumento da pressão intracraniana
Trombose venosa cerebral
Hemorragias e infartos cerebrais
Cardiovascular, Respiratória e Autônomas
Hipotensão
Hipertensão
Falência cardíaca, taqui e bradiarritmia, parada cardiorespiratória, choque cardiogênico
Distúrbios respiratórios e falência respiratória
Edema pulmonar, hipertensão e embolismo
Broncopneumonia aspirativa
Hipertermia
Sudorese, hipersecreção traqueobrônquica
Má perfusão periférica
Metabólica
Desidratação
Distúrbios hidroeletrólíticos (hiponatremia, hipercalemia, hipoglicemia)
Falência renal aguda (especialmente necrose tubular aguda)
Falência hepática aguda
Pancreatite aguda
Outras
Rabdomiólise
Coagulação intravascular disseminada, falência de múltiplos órgãos
Fraturas
Infeções (pulmonares, cutâneas e urinárias)
Tromboflebites e dano dermal

FONTE: SHORVON, 1997

O EME determina no cérebro em nível celular três fenômenos:

- a) instabilidade de membrana;
- b) alterações nos receptores pós-sinápticos;
- c) alterações nos neurotransmissores (DEAN, 1993).

As alterações motoras são resultantes das descargas neuronais do córtex motor primário, enquanto as alterações cognitivas são resultantes do envolvimento difuso do córtex. As alterações paroxísticas evidenciadas pelo eletrencefalograma são decorrentes das descargas síncronas de

agrupamentos neuronais. Na fase tônica ocorre uma despolarização neuronal resultante do potencial de ação prolongado, ao passo que na fase clônica ocorrem despolarizações rítmicas. A atividade eletrofisiológica resulta do excesso de excitação mediada pelos aminoácidos excitadores, especialmente o glutamato e outros como, por exemplo, o GABA - Ácido gama-aminobutírico, que é um neurotransmissor com função inibitória (FOUNTAIN & LOTHMANN, 1995), conforme quadro 3. Há pelo menos três tipos de receptores envolvidos nestas respostas, classificados como: receptor N-metil-D-aspartato, receptor quisqualate, e o receptor kainato com base nos agonistas preferenciais. O glutamato e o aspartato, estão envolvidos na iniciação do fenômeno epiléptico e conseqüentemente as substâncias antagonistas aos de ação excitatória do glutamato e aspartato, possuem propriedades anticonvulsivantes (RICHENS, 1991; MELDRUM, 1990; MELDRUM & CHAPMAN, 1983).

QUADRO 3 – SISTEMAS DE RECEPTORES IMPLICADOS NA FISIOPATOLOGIA DO EME

MECANISMO	SUBCLASSE DE DROGAS
Glutamato agonista	NMDA antagonista Non-NMDA antagonista
Óxido Nítrico antagonista	⁽¹⁾ NO-sintase inibidor
GABA antagonista	⁽²⁾ GABA agonista
Acetilcolinaagonista	Agonistas muscarínicos Antagonistas muscarínicos/nicotínicos
Adenosina-antagonista	A1 antagonistas

FONTE: FOUNTAIN & LOTHMAN, 1995

(1) GABA: ácido gama-aminobutírico.

(2) NO: óxido nítrico.

Sob o ponto de vista neuropatológico, as seqüelas crônicas são decorrentes tanto da perda como do comprometimento dos circuitos neuronais. Este dano neuronal pode ser visto nos pacientes portadores de epilepsia de longa data, assim como em pacientes que se encontram em

situação de pós-EME. Estudos em seres humanos demonstraram perdas neuronais (células piramidais do hipocampo), situadas mais especificamente na área primária do Setor de Sommer (Prosubiculum e CA1, CA3, CA4) no corno de Ammon, localizado na região mesial do lobo temporal. Esta lesão neuronal é denominada de esclerose mesial temporal (DeGIORGIO et al., 1992). Após um EME, perdas de células de Purkinje no cerebelo, alterações nos tálamos e corpos estriados e ainda necrose laminar cortical, foram descritos pelos autores Corsellis & Bruton em 1983. Por outro lado, a redução do número de células de Purkinje também podem ser decorrentes do uso contínuo da difenilhidantoína, droga que normalmente é utilizada no tratamento do EME (CORSELLIS & BRUTON, 1983).

1.4 EPIDEMIOLOGIA, MORBIDADE E MORTALIDADE DO ESTADO DE MAL EPILEPTICO

Hauser, em seu estudo epidemiológico, relata uma incidência para o EME entre 50 000 e 60 000 indivíduos anualmente nos Estados Unidos da América do Norte (HAUSER, 1990). DeLorenzo e colaboradores, em um estudo realizado em Richmond, Virginia, EE.UU. encontraram uma incidência de 41 pacientes em 100.000 residentes por ano (DeLORENZO et al., 1995). Esses autores observaram ainda uma distribuição bimodal, ou seja, uma maior incidência em pacientes abaixo dos 12 meses e em maiores de 60 anos.

Com relação à morbidade, existe uma maior incidência em pacientes com idade inferior a 1 ano, em que as causas principais foram encefalopatia aguda e progressiva (MAYTAL et al., 1989). Nas demais faixas etárias, as principais causas do EME são: idiopática, sintomática remota, idiopática febril, sintomática aguda e neurológica progressiva. As etiologias mais comuns no grupo pediátrico foram: infecção aguda do sistema nervoso

51%, sintomático remoto 30%; enquanto na população adulta foram de 23% para a sintomática remota, 34% por uso inadequado ou reduzido de anticonvulsivante e 22% decorrente de doenças cerebro-vasculares (DeLORENZO et al., 1995). Aicardi & Chevrie encontraram 37% para encefalopatia crônica, 29% doença aguda e idiopático representado por 34%. Entre as principais causas de EME em crianças, Segeleon & Haun relataram: idiopática, convulsões febris, trauma, intoxicação, tumores malignos, lesões por encefalopatia anóxico-isquêmica, infecção do sistema nervoso, distúrbios metabólicos, doenças cerebrovasculares, síndromes neurocutâneas, deficiências nutricionais, desordens degenerativas, malformações cerebrais e a não aderência ao tratamento com anticonvulsivantes (SEGELEON & HAUN, 1996; AICARDI & CHEVRIE, 1983).

A forma de crise mais freqüentemente encontrada, tanto na população pediátrica como na adulta, foi o EME caracterizado por crises generalizadas do tipo tônico-clônica, incidindo numa taxa de 38% (GUARDUÑO-ESPINOSA et al., 1990).

Para Lacey, a mortalidade em crianças decorrente do EME encontra-se entre 10 e 30%. Os autores Maytal e colaboradores, Phillips e colaboradores, registram uma taxa de 3,6 a 6%, enquanto Hauser encontrou um índice de mortalidade por EME em crianças oscilando entre 8 e 32%. Para Aicardi & Chevrie, o percentual de óbito atingiu 11%, enquanto na experiência de Guarduño-Espinosa e colaboradores foi observada uma mortalidade de 12,8%. O índice de mortalidade tende a elevar-se com o aumento do tempo de crise, ou seja, no Estado de Mal Epiléptico Refratário, conforme observa Towne (LACEY et al., 1986; MAYTAL et al., 1989; PHILLIPS; SHANAHN, 1989; HAUSER, 1983; GUARDUÑO-ESPINHOSA et al., 1990; AICARDI & CHEVRIE, 1983; TOWNE, 1994).

1.5 O ELETRENCÉFALOGRAMA NO ESTADO DE MAL EPILEPTICO

O Eletrencefalograma é um método complementar muito útil na avaliação diagnóstica do EME convulsivo e não convulsivo. Auxilia decisivamente em situações clínicas, como estados confusionais, em que a alteração da consciência, em graus variáveis, muitas vezes representa manifestações epiléticas dos tipos, crise de ausência de forma generalizada, ou crises parciais complexas com ausências atípicas (TREIMAN, 1995; DRURY & HENRY, 1993).

Os padrões eletrencefalográficos ictais caracterizam-se por:

- a) descargas tipo espícula-onda, ponta-onda, ponta-onda-lenta projetando-se em uma região, hemisfério cerebral (crises parciais), ou bilateralmente de forma síncrona envolvendo simultaneamente os dois hemisférios cerebrais (crises generalizadas). Pode seguir-se alentecimento da atividade de base;
- b) presença de descargas epileptiformes periódicas e lateralizadas (PLEDs), com distribuição de caráter focal, regional, lobar ou hemisférico. Dependendo da complexidade são chamadas de Descargas Epileptiformes Periódicas (PEDs) ou, ainda, Descargas Epileptiformes Periódicas Bilaterais e Assincrônicas (BIPLDs);
- c) descargas epileptiformes tipo surtos de descargas tipo pontas, constituídas de espículas de elevado potencial de forma síncrona e bilateral breve, seguindo-se de extrema atenuação da atividade basal, ou então silêncio cerebral, denominado de surto-supressão (TREIMAN, 1995; TREIMAN, 1990; TREIMAN et al. 1990; NESS, 1990).

1.6 FARMACOTERAPIA NO ESTADO DE MAL EPILÉPTICO

1.6.1 Modo de Ação das Drogas Antiepilépticas

A forma de ação dos anticonvulsivantes faz-se normalmente por meio de três mecanismos ou locais:

- a) pré-sináptica;
- b) pós-sináptica;
- c) não sináptica.

Na ação pré-sináptica, o anticonvulsivante promove o aumento de liberação de GABA nas terminações nervosas, ocorrendo a inibição da descarga neuronal. A medicação que favorece esta alteração é o ácido valpróico. Já a vigabatrina (medicamento normalmente não usado no EME) atua inibindo a enzima GABA-T impedindo a degradação do GABA na sinapse nervosa, conseqüentemente aumentando a sua ação.

As drogas que atuam no mecanismo pós-sináptico são as benzodiazepinas e os barbitúricos, que facilitam o efeito inibidor do GABA. A ação direta dos barbitúricos nos canais de cloro também reduz os efeitos dos neurotransmissores excitatórios.

E, finalmente, na ação não sináptica, as drogas atuam diretamente sobre a membrana neuronal, principalmente reduzindo os íons que promovem a condução do impulso nervoso através dos canais de sódio. São representantes desse mecanismo de ação, a difenilhidantoína e a carbamazepina (RICHENS, 1991).

1.6.2 Propriedades Ideais de uma Droga Antiepiléptica

As propriedades ideais para uma droga antiepiléptica são:

- a) eficácia de 100% no controle das convulsões;

- b) fácil uso parenteral, intramuscular ou intravenosa, sem a necessidade do uso de equipamentos complicados;
- c) não comprometa o estado mental, ou cause depressão respiratória ou cardiovascular;
- d) rápida absorção por via sanguínea após injeção, com rápida e boa penetração no sistema nervoso central;
- e) não promova interação com outras drogas com conseqüente depressão no sistema nervoso central;
- f) tempo de ação suficientemente longo que permita o início de outra medicação de manutenção por via oral;
- g) não comprometa o exame neurológico;
- h) droga que pudesse ser utilizada em nível domiciliar (LOCKMAN 1990; UTHMAN & WILDER, 1989).

1.6.3 Comentário sobre Principais Drogas Usadas no Estado de Mal Epiléptico

Infelizmente, não existe até o momento uma droga que preencha todos os critérios citados acima. Os antiepilépticos comumente empregados no controle do EME são distribuídos em quatro categorias:

- a) benzodiazepínicos;
- b) fenitoína;
- c) barbitúricos e anestésicos
- d) outras, como, por exemplo, o paraldeído, a lidocaína, o propofol.

A Fosfenitoína é considerada o medicamento provavelmente mais promissor na atualidade no controle medicamentoso do EME, porém ainda não está disponível no Brasil (PELLOCK J., 1996; RAMSAY & DeTOLEDO J., 1996; RUNGE et al., 1996; BROWNE, 1990).

Shorvon recomenda, para cada um dos estágios do EME, a seguinte orientação terapêutica:

- a) no estágio Premonitório: como primeira linha, diazepam, midazolam e o paraldeído (não comercializado no Brasil).
O lorazepam como segunda opção, droga que na forma injetável também não é produzida no Brasil;
- b) no estágio Precocce: primeiramente o clonazepam, não fabricado no Brasil, sob a forma injetável. Seguindo-se a lidocaína, ou o paraldeído e a fenitoína.
- c) no estágio Estabelecido: como primeira linha, a fenitoína, ou fenobarbital e/ou o clometiazol. Como de segunda linha, novamente o clonazepam, paraldeído, diazepam e o midazolam por infusão contínua intravenosa;
- d) no estágio Refratário: o thiopental e o propofol, sendo esta última com escassa experiência na população pediátrica, e recaiando na segunda escolha temos o pentobarbital, isofluorano e o etomidate (COCKEREL & SHORVON, 1997).

Dos medicamentos anteriormente citados, e mundialmente recomendados, fazem parte do arsenal medicamentoso como droga anti-epilética no Brasil, as seguintes drogas: o diazepam, a fenitoína, o fenobarbital, o thiopental, e mais recentemente o midazolam. O emprego do benzodiazepínico midazolam em pediatria no EME, por infusão intravenosa contínua, tem sido defendido por vários autores como (KOUL. et al., 1997; DENZEL & BURSTEIN, 1996; WALKER et al., 1996; ROBERTS & ENGBOURQUIN, 1995; GALDAMES et al., 1994; RIVERA et al., 1993; GALVIN & JELINEK, 1992; KUMAR & BLECK, 1992; GHILAIN et al., 1988; MAYHUE, 1988). No nosso meio, existem poucos estudos sobre a utilização do midazolam no

EMER. Em recente revisão bibliográfica realizada, encontrou-se apenas um artigo publicado por GHERPELLI et. al., (1994) em que o autor e os colaboradores utilizaram o midazolam em apenas um recém-nascido, e observaram uma boa ação terapêutica. Um dos motivos do reduzido número de publicações do uso desta medicação no EME, é que esta droga não está liberada no território brasileiro com esta indicação, embora várias experiências com esta medicação tenham sido observadas por autores internacionais já citados.

1.7 CONDOTA NO TRATAMENTO DO ESTADO DE MAL EPILEPTICO

1.7.1 Manejo do Paciente com Estado de Mal Epilético

Tratando-se de uma emergência neurológica, o manejo deve ser o mais efetivo possível, no sentido de obter-se o controle das crises, e assim reduzir o risco das complicações e as seqüelas neurológicas. As prioridades do tratamento são:

- estabilização do paciente;
- avaliação, história, exame físico e exames complementares, rotina e diagnose;
- tratamento clínico e controle da atividade epileptiforme preferencialmente entre os primeiros 30-60 minutos (TUNIK & YOUNG, 1992).

Na estabilização do paciente, procura-se:

- a) oxigenação através da ventilação e aspiração, a fim de garantir permeabilidade das vias aéreas que pode ser feito por:
 - posicionamento adequado da cabeça, suplementação de oxigênio por máscara, cateter ou entubação.

- b) monitorização circulatória com utilização de:
 - oxímetro de pulso e monitorização cardiorespiratória.
- c) monitorizar o EME:
 - observar continuamente a atividade epiléptica através do eletrencefalograma. Observar de forma intermitente a atividade convulsiva e a alteração do estado mental.
- d) estabelecer acesso vascular:
 - o acesso vascular pode ser feito por canulação venosa periférica, central ou intra-óssea.
- e) coleta de sangue para verificar a gasometria e glicemia;
- f) avaliação:
 - deve ser realizada a anamnese, exame físico e neurológico, também obter testes laboratoriais de rotina e exames complementares diagnósticos: hemograma, eletrólitos, glicemia, cálcio, magnésio, fósforo, amônia, creatinina, uréia, gasometria, triagem toxicológica, triagem urinária para erros inatos do metabolismo, líquido cérebro-espinhal completo, tomografia axiall computadorizada cranial.

1.7.2 Tratamento Medicamentoso do Estado de Mal Epiléptico

Algumas drogas são utilizadas, com vias de acesso, doses, duração e efeitos colaterais diferentes. Basicamente as principais drogas anticonvulsivantes empregadas no EME são os benzodiazepínicos, os barbitúricos e a difenilhidantoína. O quadro 4 mostra os principais anticonvulsivantes utilizados em nosso meio no EME.

QUADRO 4 - PRINCIPAIS ANTICONVULSIVANTES UTILIZADOS NO EME

DROGA	VIA DE ACESSO	DOSE	INÍCIO DE AÇÃO	DURAÇÃO DA AÇÃO	EFEITOS COLATERAIS	CONCENTRAÇÃO EFETIVA
Diazepam	EV, Retal, IO	0,2-0,5 mg/kg Máx. 10mg/dose repetir em 15'	1 a 3 min.	5 -15 min	Sim	
Lorazepam	EV, IO	0,05 – 0,1 mg/kg máx. 4,0 mg/do repetir em 15'	2-3 min	24 -48 hs	Sim	
Midazolam	EV, IM, IO	0,05 - 0,20 mg/kg Máx 5 mg/dose	1,5- 5,0 min	1 -5 hs	Sim	
Fenitoína	IV, IO	15-20 mg/kg Máx. 30 mg/kg 50mg/min (^{4a} Vel. Inf.)	10-30 min após infusão	12 -24hs	Sim	10-29 µg/ml
Fenobarbital	IV, IO, IM	20-25 mg/kg máx. 1000 mg	10-20 min após infusão	1-3 dias	Sim	15-40 µg/ml

FONTE: TUNIK & YOUNG, 1992

EV - Endovenosa.

IM – Intramuscular.

IO – Intra-óssea.

Vel. Inf. – Velocidade de Infusão

1.7.2.1 Benzodiazepínicos

Os benzodiazepínicos são altamente lipossolúveis; atravessam rapidamente a barreira hemato-encefálica, mas apresentam meia-vida curta. O mecanismo de ação está relacionado com o aumento do GABA nas terminações pré e pós-sinápticas, por meio da ligação da droga a receptores benzodiazepínicos específicos. Entre os vários benzodiazepínicos já utilizados no EME, atualmente figuram: diazepam, clonazepam, lorazepam, nitrazepam, clobazam, oxazepam e, mais recentemente, e também objeto do presente estudo, o midazolam, sendo a sua farmacocinética discutida logo abaixo. Os principais efeitos adversos dos benzodiazepínicos são a depressão respiratória e a diminuição do nível de consciência, principalmente quando usados juntamente aos barbitúricos. Ocasionalmente podem determinar hipotensão (TREIMAN, 1989).

⇒ Midazolam

O midazolam é fabricado e comercializado no Brasil, com a denominação de Dormonid®, com as seguintes apresentações:

- Solução injetável:
 - ampolas de 5 ml/5 mg;
 - ampolas de 3 ml/15 mg;
 - ampolas de 10 ml/50mg.

Trata-se de medicação benzodiazepínica, de curta duração, solúvel em solução glicosada e fisiológica, pertencente à família dos imidazobenzodiazepínicos, utilizado como ansiolítico, sedativo e com propriedades anticonvulsivantes. Seu emprego como infusão contínua por via intravenosa no tratamento do EME, tanto em adultos como em pacientes pediátricos, tem sido relatado na literatura por diversos autores (KOUL et al., 1997; ROBERTS & ENG-BOURQUIN, 1995; LEMMERLE et al., 1995; PARENT & LOWENSTEIN, 1994; RIVERA et al., 1993; GALVIN & JELINEK, 1992; MALACRIDA et. al., 1992; RAINES A., HENDERSON et al., 1990 MAYHUE, 1988; CRISP et al., 1988).

⇒ Farmacocinética

Estrutura: 8-cloro-6-(2'flurofenil)-1-metil-1-4H-imidazo(1,5((alfa)))1,4) benzodiazepina.

Mecanismo de Ação: intensifica os efeitos do GABA, principal Neurotransmissor inibidor do sistema nervoso central.

Início de ação: 1-3 minutos (EV) dose dependente.

Duração do efeito: 2-6 horas, dose dependente.

Dosagem: 0,6mg/kg/hora por infusão contínua, para sedação.

Pico do Efeito: 10 minutos após via endovenosa em bolo e 20 minutos por via Intramuscular.

Depuração: 4,83 - 9,11 mg/kg/minuto.

Tempo de meia vida: 1,17 - 2,5 horas em bolo; e 3,1 - 4,5 horas (Infusão Intravenosa).

Combinação à proteína plasmática: 96%.

Metabolismo de eliminação: eliminado pela enzima hepática, citocromo P450 3^A4.

Metabólitos: hidroxilação forma o α -hidroxi-midazolam, e glucoronídio (JAWAD et al., 1986; REVES et al., 1985; JAWAD et al., 1984).

1.7.2.2 Fenitoína

A fenitoína, ao contrário das benzodizepinas, possui uma baixa lipossolubilidade, o que faz que sua penetração no tecido cerebral seja lenta. Por este motivo esta droga sempre é administrada em conjunto com drogas de ação curta como os benzodiazepínicos. E é encontrada no Brasil sob a forma de uso parenteral com o nome de Hidantal®, ampolas com 5 ml/250 mg.

⇒ Farmacocinética

Modo de ação: Atua inibindo a difusão das descargas elétricas do foco epiléptico, portanto ela é empregada em todos os tipos de crises, sendo menos eficaz nas crises de ausência, na convulsão febril ou naquelas da abstinência ao álcool. Atenua a potenciação pós-tetânica, e é estabilizador da membrana neuronal.

Dose de ataque: 15-20 mg/kg. Máximo 30 mg/kg – por via intravenosa. (LEPPIK et al., 1992)

Início de ação: 10 – 30 minutos.

Absorção: preparações da medicação para utilização existem tanto para uso oral como parenteral. No entanto, no EME é sempre usado por via intravenosa, diluído em soro fisiológico. A solução da fenitoína é altamente alcalina (pH 12). Não deve ser utilizado por via intramuscular,

tendo em vista a formação de precipitado cristalóide, o que pode determinar lesão muscular e dificultar a absorção.

Distribuição e capacidade de ligação à proteína plasmática: o volume de distribuição é de 0,5 – 1,0 l/kg, e a capacidade de ligação proteica é de 85-95%.

Tempo de vida média: 20-30 horas.

Via principal de eliminação: hepática (Saturação) e a maior forma do metabólito é 5 (p-hidroxi-fenil-5-fenilhidantoina (P-HPPH), sendo conjugado à glicoronida e excretado na urina.

Metabólicos ativos: não forma (MORROW, 1991; CRAWFORD et al., 1988).

1.7.2.3 Barbitúricos

Os barbitúricos representam as drogas mais importantes no tratamento do EME, principalmente considerada a droga “padrão ouro” usada no estado de mal epilético refratário. Três barbitúricos são usados no EMER: o fenobarbital, pentobarbital e o thiopental.

⇒ Fenobarbital

O fenobarbital é comercializado no Brasil sob a forma parenteral como: FENOBARBITAL SÓDICO (FENOCRIS®), ampolas de 2 ml/200mg, usado por via intravenosa ou intramuscular, e o (GARDENAL®) 1ml/200mg, utilizado por via intramuscular.

Indicação: atua em todas as formas de estado de mal epilético, exceto nas crises de ausência.

Modo de ação: reduz a transmissão neuronal excitatória. Eleva a inibição Gaba-érgica pós-sináptica.

Dose de ataque: 15 –20 mg/kg, em bolus, administrado por via intravenosa preferencialmente no EMER, Respeitando-se a velocidade de

infusão de 50 mg/minuto, podendo ainda ser usado por via intramuscular e intra-óssea.

Absorção: quando utilizada a via intravenosa possui rápida difusão para os tecidos do organismo. O equilíbrio entre o cérebro e o plasma ocorre dentro de 20-30 minutos.

Distribuição e capacidade de ligação à proteína plasmática: o volume de distribuição é de 0,5 – 1,0 l/kg, e a capacidade de ligação às proteínas plasmáticas é de 50-60 %.

Tempo de meia vida: 40-120 horas

Via principal de eliminação: hepática (50 – 80%) e por excreção renal (20 - 50%).

Metabólicos ativos: não forma (GURGUEIRA, 1998 MORROW, 1991;.CRAWFORD et al., 1988)

⇒ Pentobarbital

O pentobarbital (HYPNOL®) é um barbitúrico de curta duração, introduzido em 1983 para o tratamento do EME (LOCKMAN, 1990). Foi demonstrada a sua eficácia utilizando-se a dose de 8 mg/kg em bolo por via intravenosa, seguida de infusão contínua de 3 mg/kg/hora. Já Raskin, citado por Gurgueira, encontrou nos seus estudos, a dose de 5 mg/kg em bolo por via intravenosa, seguido de bolo 25 e 50 mg a cada dois ou cinco minutos até obter o traçado tipo supressão ao eletroencefalograma. As convulsões foram controladas dentro de uma hora da indução do coma, mas a mortalidade permaneceu alta (77%) (GURGUEIRA, 1998; KRISHNAMURHY & DRISLANE, 1996; LEPIK, 1990; LOWENSTEIN et al., 1988).

⇒ Thiopental

O thiopental é uma droga barbitúrica de curta duração, com efeito depressor sobre o sistema nervoso central. Usado como agente anestésico, sedativo, com propriedades anticonvulsivantes e utilizado para reduzir a

pressão intracraniana. Tradicionalmente usado no EMER em qualquer idade. Apontado como droga de primeira escolha no período refratário do estado de mal convulsivo, seu emprego é semelhante ao do pentobarbital. (ROBERTS & ENG-BOURQUIN, 1995; SHORVON, 1993; ORLOWSKI & ROTHNER, 1992; ORLOWSKI et al., 1984; PARTINEN et. al., 1981; FENECK, 1981; TONER et. al., 1980; BROWN & HORTON, 1967).

O thiopental é produzido e comercializado no Brasil com a denominação de **Thionembutal®**, com apresentação sob a forma de frasco-ampola com 0,5 g e 1 g de pó-estéril para reconstituição com diluente apropriado para uso intravenoso ou por via retal.

⇒ Farmacocinética

Estrutura: 5-etil-5-(1-metilbutil)-2-ácido thiobarbitúrico.

Mecanismo de ação: Intensifica a inibição induzida pós-sináptica do GABA.

Início de Ação: 10-20 segundos.

Dosagem: 3-5 mg/kg (adultos), 5-6 mg/kg (crianças), 7-8 mg/kg (lactentes) e 25 mg/kg (via retal).

Pico do Efeito: 30 segundos.

Volume de Distribuição: 2,4l/kg.

Depuração: 3,4 ml/min/kg.

Tempo de vida média: 12 horas.

Capacidade de fixação à proteína plasmática: 83,4%.

Duração da Ação: 5-15 minutos.

Eliminação: hepática.

Metabólitos: metabólitos solúveis na água e inativos.

1.7.2.4 Outros medicamentos

Anteriormente foram descritas as principais drogas consideradas como mais eficazes no tratamento do EME, porém dadas a magnitude e a dificuldade em alguns casos no controle deste quadro neurológico emergencial, outras drogas também são utilizadas.

Lidocaína: (XILOCAÍNA®, LIDOCAÍNA®) emprega-se uma dose de ataque de 1,0 a 2,0 mg/kg intravenoso, seguido-se a infusão contínua de 6 mg/kg/h. Esta substância tem meia vida curta. Os principais efeitos colaterais são arritmias cardíacas, e em altas doses podem até precipitar convulsões. Por este motivo o seu emprego é relegado em segundo plano no tratamento do EME.

Paraldeído: (PARA®) é um hipnótico sedativo que possui propriedades anticonvulsivantes, de uso parenteral e por via retal. Sua farmacocinética não é bem conhecida. A dose terapêutica eficaz não está bem estabelecida, sendo que em pacientes pediátricos varia em torno de 0,12 a 0,3 ml/kg em uma solução diluída a 4%, podendo ser repetida a intervalos de quatro horas.

Anestésicos Inalatórios

Isoflurano: (FORANE®) reduz a atividade elétrica cerebral, e seu efeito é dose dependente. Parece que diminuiu o consumo de oxigênio e a taxa metabólica sem causar o aumento do fluxo sanguíneo cerebral. Possui alguns efeitos colaterais como efeito inotrópico negativo, depressão miocárdica e vasodilatação periférica. Induz a supressão no EEG em concentrações de 0,5 a 1,5%. Alguns trabalhos demonstraram que o isoflurano controlou a atividade convulsiva em concentrações de 0,5 a 3%. A eliminação é rápida e completa através dos pulmões (KOFKE et al., 1985).

Halotano: (FLUOTANE®, HALOTANO®) é um dos anestésicos mais utilizados no EME, embora não haja estudos clínicos e experimentais que atestem seu uso. Pode ser hepatotóxico (GURGUEIRA, 1998; BRODIE, 1990).

1.7.3 Protocolo do Estado de Mal Epiléptico em Crianças

Para ilustrar o manejo das crianças com EME, foi utilizado algoritmo preconizado pelos autores Tunik & Young em 1992. Na seqüência ilustra-se pelas Figuras 1 e 2.

O manejo do EME em crianças para os Grupos Midazolam e Thiopental.

FIGURA 1 – TRATAMENTO DO ESTADO DE MAL EPILEPTICO (EME) EM CRIANÇAS - GRUPO MIDAZOLAM

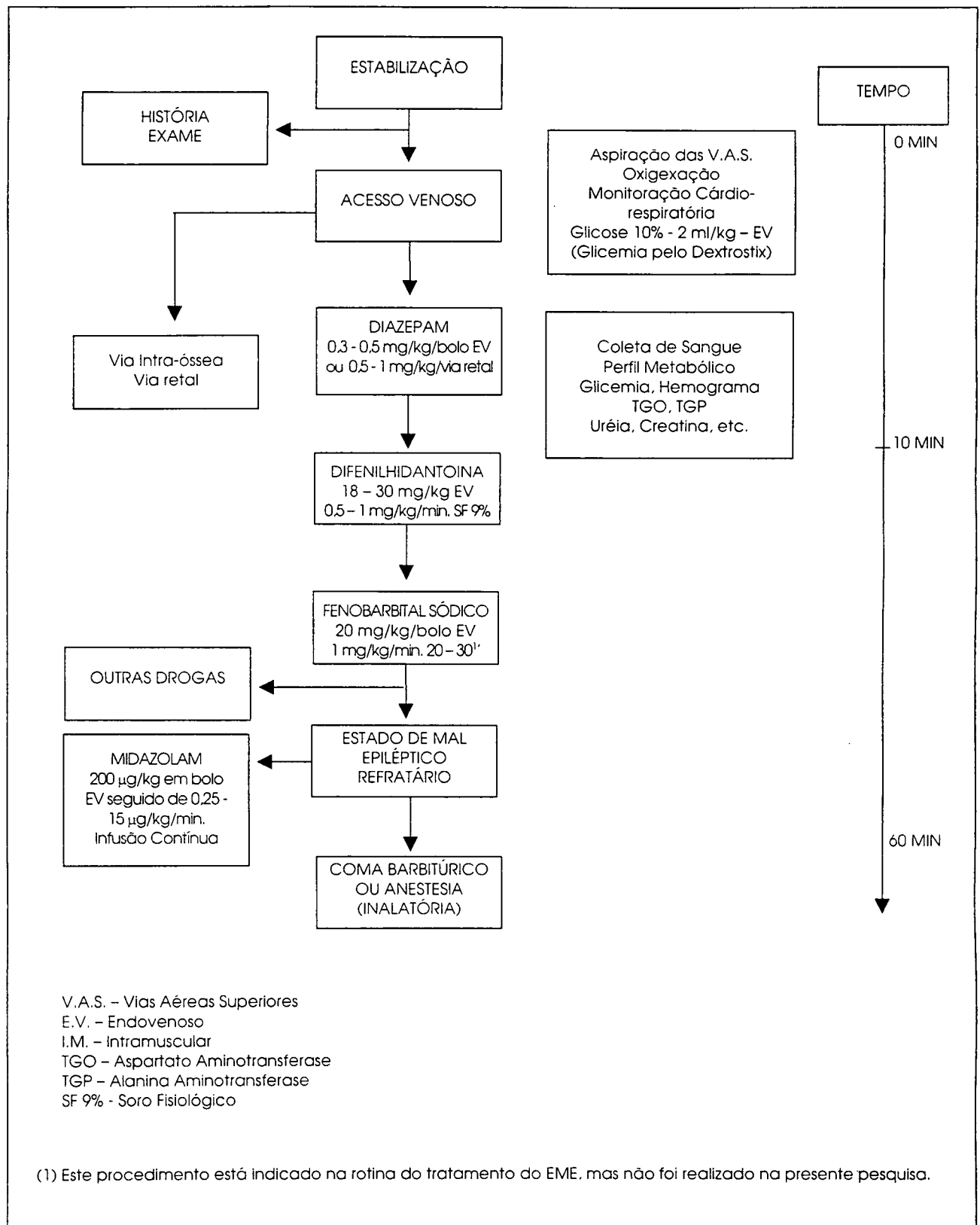
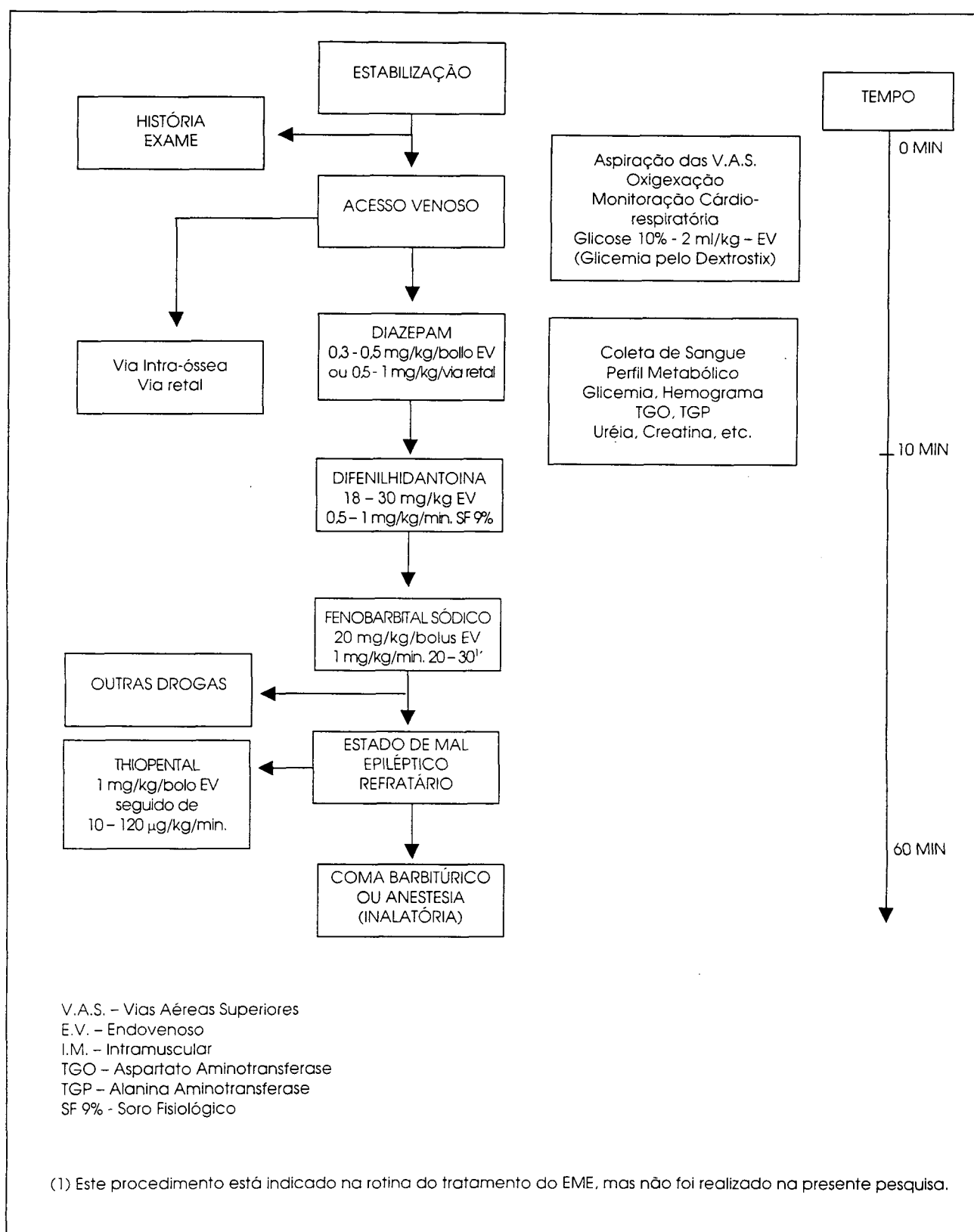


FIGURA 2 – TRATAMENTO DO ESTADO DE MAL EPILEPTICO (EME) EM CRIANÇAS - GRUPO THIOPENTAL



2 OBJETIVOS

Verificar a eficiência do midazolam sobre o thiopental no tratamento estado de mal epiléptico refratário em crianças em hospital pediátrico terciário.

Estabelecer a dose efetiva do midazolam de uso contínuo intravenoso em crianças com EME refratário.

Verificar as vantagens e desvantagens do midazolam sobre o thiopental no tratamento do EMER em crianças.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 CASUÍSTICA

Foram estudadas 50 crianças com o diagnóstico de Estado de Mal Epiléptico Refratário (EMER), tipo observacional com caso controle não randomizado, internadas na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do Hospital Infantil Pequeno Príncipe (HIPP), no período de abril de 1990 a novembro de 1997. O estudo foi composto por dois grupos de pacientes pediátricos:

- a) Grupo A – Midazolam: grupo observado, ou seja, prospectivo, representado por 24 casos;
- b) Grupo B – Thiopental: histórico, composto por 26 casos de prontuário.

Nos dois grupos a amostra foi composta de crianças entre 2 meses a 17 anos, sendo 22 do sexo masculino e 24 do sexo feminino. Quatro pacientes do Grupo Midazolam entraram no estudo duas vezes, em função da recorrência do EME. Os neonatos não entraram neste estudo.

Os critérios de inclusão consistiram em:

- a) todos os pacientes encontraram-se em EMER, ou seja, com caracterização clínica de crises convulsivas subentrantes, com alteração da consciência, e duração igual ou superior a 60 minutos, segundo os critérios estabelecidos na literatura. (COCKERELL & SHORVON, 1997; TUNIK & YOUNG, 1992; DELGADO-ESCUETA et al., 1982);
- b) incluiu-se ao critério de refratariedade o uso prévio de: benzodiazepina (Valium®) 0,3 - 0,5 mg/kg uma ou duas doses administradas por via intravenosa, ou intramuscular, seguindo-se

o uso de fenitoína (Hidantal®) 15-20 mg/kg/dose, por via intravenosa;

- c) o estudo foi realizado no Grupo A com a autorização da Comissão de Ética Médica do HIPP, e com o consentimento informado por escrito do responsável pelos pacientes, em conformidade com as normas vigentes do Conselho Nacional de Saúde, Resolução no 01/88-art. 56 parágrafo I e II. No Grupo B, em se tratando de análise de prontuários, o consentimento foi dado pela Comissão de Ética do HIPP (CLOTET, 1995);
- d) os tipos de crises convulsivas que caracterizaram o EMER, a sua frequência e duração foram observados pelo médico intensivista da UTI e registrados na ficha de evolução médica. Com base na análise dos tipos de convulsões apresentadas pelos pacientes, foi adotada neste estudo a classificação proposta por GASTAUT (1994), adaptada por SEGELEON & HAUN (1996), conforme descrições registradas a seguir:
 - **Crises Convulsivas Generalizadas Tônico-Clônicas:** são crises convulsivas com contrações tônicos-clônicas generalizadas, ou seja, envolvendo os quatro membros simultaneamente em caráter contínuo ou subentrante e com perda do nível da consciência e com duração igual ou superior a 60 minutos;
 - **Crises Generalizadas Tônicas:** são contrações com aspecto tônico, postura rígida em extensão, envolvendo simultaneamente os quatro membros, em caráter contínuo ou subentrante, com perda da consciência, com duração igual ou superior a 60 minutos;

- **Crises Generalizadas Clônicas:** são convulsões com contrações clônicas, ou seja, abalos musculares súbitos, tipo movimentos de flexão e extensão alternados, recorrentes envolvendo simultaneamente os quatro membros, em caráter contínuo ou subentrante, com duração igual ou superior a 60 minutos;
- **Crises Generalizadas Mioclônicas:** são crises convulsivas com contrações breves tipo “choque” ou mioclônus, envolvendo tronco, membros ou face simultaneamente, de forma recorrente, subentrante e intermitente, havendo perda da consciência, e com duração igual ou superior a 60 minutos;
- **Crises Generalizadas – Ausências:** são crises caracterizadas por ausência (desligamento), perda da consciência, tipo estado de “fuga” ou “crepuscular”, olhar vago, indiferente, eventualmente piscamento ocular, e com duração superior a 60 minutos. Este estado, necessita obrigatoriamente de comprovação, através de registro eletrencefalográfico, ou seja, presença contínua de descargas tipo espículas-ondas 3 ciclos/segundo, em caráter síncrono e comprometendo os dois hemisférios cerebrais, simultaneamente;
- **Crises Convulsivas Parciais - Elementares - Somatomotoras – Conscientes:** considerou-se estado de mal epilético parcial somatomotor, o estado no qual o paciente encontrou-se consciente apresentando crises tipo contrações tônicas, ou clônicas, ou tônico-clônicas de um

segmento, face, membro ou dimídio. Ocorrendo de forma recorrente ou intermitente com tempo igual ou superior a 60 minutos;

- **Crises Convulsivas Parciais - Elementares - Somatomotoras - com alteração ou perda da consciência:** considerou-se estado de mal epiléptico parcial somatomotor com alteração ou perda da consciência, o paciente que se encontrou com crises tipo contrações tônicas, clônicas, ou tônico-clônicas de um segmento, face, membro ou dimídio. Pode ser acompanhado de sialorréia, trismo, desvios oculares para cima, para o lado e ou para baixo, piscamento, rotações da cabeça para o lado, desvio de rima bucal, mordedura de língua e cianose. Presença ou não de automatismos, ou seja, movimentos incoordenados, involuntários e ou desvios da postura. Ocorrem de forma recorrente, intermitente, com tempo igual ou superior a 60 minutos;
- **Crises Convulsivas tipo Disfásicas:** foram caracterizadas como crises disfásicas, os pacientes que se encontraram com alteração da fala, desordens da articulação da palavra, com alteração da consciência e duração igual ou superior a 60 minutos;
- **Crises Erráticas ou Unilaterais ou Outras:** não foram considerados estes tipos de crises no presente estudo.

Grupo A - Midazolam- Grupo Observado

Constituiu-se de 20 pacientes com idade entre 3 meses e 17 anos, com a mediana de 3,3 anos, sendo 10 crianças do sexo masculino e 10 do sexo feminino, e peso variando entre 3,8 a 45 kg com a mediana de 14,5 kg. Quatro pacientes entraram no estudo duas vezes, em função da recorrência do EMER, passando então a amostra a ser composta de 24 casos. Todos os pacientes foram internados na UTI do HIPP no período de abril de 1996 a novembro 1997 com o diagnóstico de EMER. A duração do EMER antes do uso do midazolam por infusão intravenosa contínua foi determinada em função da história clínica dos pacientes no internamento, complementadas pelas informações obtidas pelo médico assistente e ou plantonista, registrados nos prontuários dos pacientes. A tabela 1 especifica os dados do Grupo A – Midazolam.

TABELA 1 – CASUÍSTICA - GRUPO A – MIDAZOLAM

Nº	PACIENTE	Nº PRONTUÁRIO	SEXO	IDADE	ETIOLOGIA/EME
01	IFFS.	148 847	F	3 m	Malformação do SNC
02	DHR.	151 105	F	3 m	Meningite Bacteriana
03	AMS.	145 407	M	3 m	Epilepsia/Atraso Psicomotor
04	LFS.	150 312	M	7 m	Epilepsia/Atraso Psicomotor
05	TS.	144 551	F	7 m	Meningite Bacteriana
06	ECM.	150 519	F	1 a	Meningite Viral
07	GMBS.	138 810	M	1 a	Meningite Bacteriana
08	FOV.	134 976	M	1,5 a	Epilepsia/Atraso Psicomotor
09	ACA.	145 633	F	2 a	Idiopática
10	LFA.	148 122	M	2,2 a	Epilepsia
11	KAR.	150 542	F	4,5 a	Retinoblastoma
12	KAR.	150 542	F	4,5 a	Retinoblastoma
13	JGG.	142 327	M	6 a	Meningite Viral
14	FSB.	115 458	M	6 a	Epilepsia
15	CDCS.	151 105	M	6,5 a	Malformação do SNC
16	WNL.	114 687	M	9,8 a	Epilepsia/Atraso Psicomotor
17	WNL.	114 687	M	9,8 a	Epilepsia/Atraso Psicomotor
18	BFF.	148 397	F	10 a	Epilepsia/Atraso Psicomotor
19	CFO.	150 009	F	10 a	Epilepsia/Atraso Psicomotor
20	CFO.	150 009	F	10 a	Epilepsia/Atraso Psicomotor
21	ARP.	124 955	M	12 a	Epilepsia/Atraso Psicomotor
22	ARA.	143 996	F	12 a	Esclerose Tuberosa
23	ARA.	143 996	F	12 a	Esclerose Tuberosa
24	VLG.	679 259	F	17 a	Paralisia Cerebral/Epilepsia

FONTE: Estudo dos Anexos 1 e 3

NOTA: F – feminino; M – masculino; a – anos; m – meses.

Grupo B - Thiopental - Histórico

Com o objetivo de se obter um grupo para comparação, denominado no presente estudo de Grupo B-Thiopental - histórico, foram levantados os prontuários de pacientes internados na UTI do HIPP com o diagnóstico de EMER, de 05.04.90 a 10.11.97. Foram encontrados 26 pacientes que preencheram os mesmos critérios de EMER do Grupo A. A idade variou entre 2 meses e 12 anos, com uma mediana de 0,9 anos. O peso variou entre 6,6 a 26 kg com uma mediana de 8,0 kg. A tabela 2 especifica os dados de classificação etiológica do Grupo B.

TABELA 2 - CASUÍSTICA - GRUPO B - THIOPENTAL

Nº	PACIENTE	Nº PRONTUÁRIO	SEXO	IDADE	ETIOLOGIA/EME
25	ESM.	104 549	F	2 m	Síndrome de Reye
26	JCPN.	085 141	F	2 m	Idiopático Febril
27	RBC.	013 984	F	2 m	Distúrbio Hidroeletrólítico
28	APF.	103 705	F	2 m	Distúrbio Hidroeletrólítico
29	EJF.	087 960	M	3 m	Síndrome de Reye
30	MVAL.	082 981	M	5 m	Anóxia
31	AOS.	088 681	F	5 m	Idiopático
32	DSB.	094 933	M	5 m	Idiopático Febril
33	ARL.	098 418	M	5 m	Distúrbio Hidroeletrólítico
34	WHP	110 572	M	6 m	Meningoencefalite Bacteriana
35	VCDS.	014 384	F	7 m	Meningoencefalite Bacteriana
36	GPF.	106 751	M	7 m	Idiopático Febril
37	CAT.	010 791	F	7 m	Meningoencefalite Bacteriana
38	BP.	866 779	F	8 m	Idiopático Febril
39	CGP.	122 591	F	8 m	Síndrome de Reye
49	MCS.	112 702	M	10 m	Anóxia
41	MVJ.	124 356	F	10 m	Epilepsia
42	DLB.	112 702	M	10 m	Hipertensão Intracraniana
43	KFK.	135 143	F	2 a	Idiopático
44	LPM.	106 976	F	2 a	Meningoencefalite Bacteriana
45	PAM.	134 003	F	4,8 a	Idiopático
46	IM.	161 473	F	5,3 a	Epilepsia/Atraso Psicomotor
47	MC.	129 931	F	6,3	Síndrome de Reye
48	SEFE.	092172	M	7 a	Epilepsia/Atraso Psicomotor
49	WC.	154 290	M	7 a	Distúrbio Hidroeletrólítico
50	GS.	091 573	M	12 a	Meningoencefalite Viral

FONTE: Anexos 2 e 3

NOTA: F – feminino; M – masculino, a – anos, m – meses.

Etiologia nos Grupos Midazolam e Thiopental

A tabela 3 ilustra as diversas etiologias encontradas nos dois grupos.

TABELA 3 – ETIOLOGIA DO EME PARA OS GRUPOS A E B

DADOS ETIOLOGIA	GRUPO A (N=24)		GRUPO B (N=26)	
	Número	%	Número	%
Idiopático	02	8,4	03	11,5
Idiopático febril	-	-	04	15,4
Encefalopatia Anóxico-Isquêmica	-	-	02	7,7
Meningoencefalite bacteriana	3	12,5	04	15,4
Meningoencefalite viral	2	8,3	01	3,8
Esclerose Tuberosa	2	8,3	-	-
Malformação do SNC	2	8,3	-	-
Síndrome de Reye	-	-	04	15,4
Retinoblastoma Recidivante SNC	2	8,3	-	-
Hipertensão Intracraniana	-	-	01	3,9
Distúrbio Metabólico	-	-	04	15,4
Epilepsia/Atraso Psicomotor	10	41,7	03	11,5
Paralisia Cerebral	01	4,2	-	-
TOTAL	24	100,0	26	100,0

FONTE: Anexo 1

NOTA: Grupo A – Midazolam; Grupo B – Thiopental

Foi utilizada a classificação etiológica do EME, segundo Shinnar e colaboradores e Hauser (SHINNAR et. al., 1992). A etiologia nos pacientes com EMER do Grupo A foi composta por: **sintomático agudo**: (n=7), referente aos casos: 2, 5 e 7 (meningoencefalite bacteriana), 6 e 13 (meningoencefalite viral), 11 e 12 retinoblastoma recidivante; **sintomático remoto**: (n=14), referente aos casos 1 e 15 (malformação do sistema nervoso), 10 e 14 (epilepsia pregressa), 3, 4, 8, 16, 17, 18, 19, 20, 21, (atraso psicomotor e epilepsia); **idiopático**: (n=1), caso nº 9; **encefalopatia progressiva**: (n=2), referente aos casos 22 e 23 (Esclerose Tuberosa).

No Grupo B encontrou-se as seguintes etiologias: **sintomático agudo**: 16 pacientes, referente aos casos 50 (meningoencefalite viral), 34, 35, 37, 44 (meningoencefalite bacteriana), 25, 29, 39, 47 (síndrome de Reye), 27, 28, 33, 49 (distúrbio hidroeletrólítico), 30, 40 (anóxia aguda), 42 (hipertensão intracraniana); **sintomático remoto**: três pacientes, referentes aos casos 41, 46, 48 (atraso psicomotor e epilepsia); **idiopático**: três pacientes, casos 31, 43, 45.; **idiopático febril**: quatro pacientes, casos 26, 32, 36 e 39.

Ainda quanto à etiologia de acordo com SHINNAR et al,1992 e HAUSER, 1982 a tabela 4 apresenta as principais causas do EME encontrado nos dois grupos, e procura estabelecer uma comparação entre o grupo de pacientes tratados com Midazolam - Grupo A, e o Thiopental - Grupo B.

TABELA 4 – ETIOLOGIA DO EME OBSERVADOS NOS GRUPOS A E B

ETIOLOGIA	Nº DE CASOS	
	Grupo A	Grupo B
Encefalopatia Crônica Progressiva	02	00
Idiopático	01	03
Idiopático Febril	00	04
Sintomático Agudo	07	16
Sintomático Remoto	14	03
TOTAL	24	26

FONTE: Anexo 1, classificados de acordo com HAUSER, 1982; SHINNAR et al., 1992

NOTA: Grupo A – Midazolam; Grupo B – Thiopental

Tipos de Crise

Entre os diferentes tipos de crises epilêpticas apresentadas pelos pacientes nos dois grupos do presente estudo, observou-se que as crises generalizadas foram mais freqüentes no Grupo B, em 70%, enquanto que para o Grupo A, as crises parciais somaram 50%.

A tabela 5 demonstra a freqüência das crises ocorrida nos dois grupos.

TABELA 5 – TIPOS DE CRISES OBSERVADAS NOS PACIENTES DOS GRUPOS A E B

TIPOS DE CRISE	GRUPOS	
	Midazolam	Thiopental
Tônico- Generalizadas	17	25
Clônico- Generalizadas	04	15
Mioclônicas Generalizadas	05	00
Tônico – Focais	07	01
Clônico – Focais	09	01
Mioclônico – Focais	02	00
Parcial Complexa	05	04

FONTE: Quadros 2 e 3 (Análise Estatística)

NOTA: Grupo A – Midazolam; Grupo B – Thiopental

Desenvolvimento Psicomotor

Com base nos dados de anamnese ao internamento dos pacientes, encontrou-se um desenvolvimento psicomotor normal em 9 dos 20 pacientes do Grupo A, representando 45%. Para o Grupo B, o índice de pacientes com desenvolvimento psicomotor normal representou 80,8%, ou seja, 21 dos 26 casos.

3.2 MÉTODO

Grupo A- Midazolam- Grupo Observado

Realizou-se um estudo prospectivo com relação ao Grupo A, conforme rotina abaixo.

O setor de pronto-atendimento, o ambulatório de emergência, o ambulatório de neuropediatria, e a unidade de terapia intensiva pediátrica foram comunicados e orientados sobre o presente estudo.

Uma vez caracterizado o EMER, cada paciente foi transferido para unidade de terapia intensiva do HIPP. Todos os pacientes foram monitorizados, através do monitor cardíaco de marca Funbec 4-1CN, e o oxigênio através do oxímetro de pulso tipo Ohmeda Biox-3700. O aporte de oxigênio foi oferecido conforme necessidade, por máscara, cateter nasal, ou entubação. A hidratação, a correção dos distúrbios hidroeletrolíticos, metabólicos e antibioticoterapia foram executados de acordo com a necessidade de cada paciente, julgados pelo médico intensivista de plantão.

Procedeu-se aos seguintes exames complementares, antes do início da terapia com o midazolam e durante o seu uso, sempre em concordância com necessidade de cada caso:

- a) hemograma, eletrólitos, sódio, potássio, cálcio, magnésio, gasometria, glicemia;

- b) eletrencefalograma realizado entre os 1º e 4º dias da terapia com o midazolam. Utilizado para observação e diagnóstico, bem como para afastar outros distúrbios da consciência que não os de natureza epiléptica, ou ainda para determinar o estado de mal epiléptico não convulsivo – ausência;
- c) tomografia axial computadorizada cranial entre os 1º e o 4º dias de internamento e do uso do midazolam.

De acordo com a necessidade, e para a investigação complementar da etiologia do EMER, outros exames foram realizados, tais como:

- a) aspartato e alanino aminotransferase, amônia, ácido láctico, uréia, creatinina, coagulograma completo, tempo de protombina;
- b) líquido completo e exame bacteriológico;
- c) hemocultura, urocultura e antibiograma;
- d) triagem urinária para erros inatos do metabolismo e toxicológico;
- e) radiografia do tórax;
- f) biópsia hepática ou de medula óssea.

Para efeito de registro clínico das crises, bem como avaliação das demais variáveis dos pacientes do Grupo A, foram utilizados o Anexo 1 para os Grupos A e B, o Anexo 2 para o Grupo Midazolam, e o Anexo 3 para o Grupo Thiopental. O tipo de crise, a frequência, e a duração das convulsões foram registrados nos Anexos 1 e 2. Estabeleceu-se neste estudo um intervalo constante de 6/6 horas para o registro das convulsões e fixando-se em 30 o número máximo de crises, mesmo em situações em que o paciente encontrava-se em crises epiléticas subentrantes .

Modo de Uso da Medicação no Grupo A - Midazolam

Modo de Aplicação

Caracterizado o quadro de EMER, considerados todos os procedimentos anteriormente descritos, e após os pacientes terem recebido outras drogas, os pacientes receberam inicialmente uma dose de 0,2 mg/kg de midazolam por via intravenosa em bolo, na razão de 3 a 4 minutos. Na seqüência utilizou-se o midazolam por infusão contínua por via intravenosa na dose inicial de 0,25 µg/kg/minuto à 15 µg/kg/minuto, utilizando-se a bomba de infusão de marca Braun. O midazolam foi diluído em solução glicosada a 5% com volume de 24, 48 ou 96 ml, conforme a necessidade da quantidade a ser infundida. Dobrou-se em média a dosagem da infusão entre 1 e 3 horas até obter-se o controle clínico das crises, sendo mantido por um período mínimo de 6 horas, reduzindo-se a seguir em média na mesma razão da utilizada na introdução do referido medicamento. O registro desse procedimento, bem como a freqüência dos eventos epiléticos, foram controlados e anotados pelo médico plantonista da terapia intensiva. Fixou-se um intervalo de 6/6 horas para o registro da freqüência das convulsões. Foram utilizados os Anexos 1 e 2 para o registro e controle das variáveis.

Grupo B - Thiopental - Grupo Histórico

O Grupo B - Thiopental: grupo controle foi constituído conforme descrição caracterizada na casuística, formado por 26 pacientes pediátricos. Os registros do tipo, a freqüência e duração das crises de cada paciente foram obtidos por meio da análise do prontuário médico. A análise das demais variáveis foi transcrita nos Anexos 1 e 3, fixando-se em 30 o número máximo de crises em 6 horas; por exemplo, situações em que o paciente encontrava-se em crises subentrantes. Todos os pacientes do Grupo B passaram pela mesma conduta, no tocante às normas para

solicitação dos exames complementares. Os cuidados com a monitorização cardíaca e a oximetria foram similares aos do Grupo A. A oxigenioterapia, o controle dos distúrbios hidroeletrólíticos, metabólicos, hidratação, antibiótico-terapia e demais cuidados gerais e intensivos foram idênticos aos do Grupo A. A medicação usada neste grupo foi o thiopental por infusão intravenosa contínua, aspecto este que diferencia os dois grupos.

Modo de Utilização da Medicação no Grupo B - Thiopental

Modo de Aplicação

De acordo com a análise dos registros, todos os pacientes internados por EMER na UTI do HIPPI, objeto do presente estudo e submetidos ao thiopental receberam a medicação conforme o protocolo de KATAYAMA & MARQUES DIAS, (1982):

- a) thiopental: dose inicial 1mg/kg por via intravenosa em bolo, diluído em solução fisiológica, seguindo-se;
- b) thiopental diluído em solução fisiológica por via intravenosa com bomba de infusão contínua, dose inicial de 10 µg/kg/min até o máximo de 120 µg/kg/min;
- c) todos os pacientes foram mantidos sob ventilação mecânica, com monitorização cardiológica e oxímetro de pulso;
- d) todos os pacientes receberam droga dopaminérgica, hidratação, antibioticoterapia, sempre que necessário, nutrição e demais medidas de suporte;
- e) os demais procedimentos foram similares aos do Grupo A, sendo que o registro das variáveis deste grupo seguiu o modelo do Anexo 3. Os registros dos eventos epilépticos foram obtidos da prescrição, ou seja, do prontuário médico, os quais foram controlados pelo médico plantonista da unidade de terapia intensiva, sendo transcritos posteriormente para os Anexos 1 e 3.

4 METODOLOGIA ESTATÍSTICA

Recorreu-se à análise estatística dos dados através de quadros. Para a comparação dos dados foram utilizados os testes “t de Student” para grupos independentes e os não-paramétricos “Mann-Whitney” (ambos através do software “Primer of Biostatics” , “Qui-Quadrado com correção de Yates” e “ Exato de Fischer” (ambos através do software “ Epi-Info”) para o caso de amostras independentes.

O nível de significância (ou probabilidade de significância) mínima adotada foi de 5%, ($p < 0.05$).

5 RESULTADOS

De acordo com os resultados obtidos na análise estatística dos dois grupos acima descritos, ressaltam-se a seguir os dados significativos encontrados na presente pesquisa.

Tempo de Internamento

O tempo de internamento hospitalar para o Grupo A foi em média de 11,6 dias. Para o Grupo B, a média atingiu 20,8 dias, $p=0,002$).

Nível de Consciência

Com base na observação do nível de consciência nas primeiras 6 horas de terapia, observou-se que 88,5% dos pacientes do Grupo B encontravam-se em estado comatoso ($p<0,00001$), enquanto para o Grupo A 79,2% dos pacientes achavam-se entre o estado de sonolência e torpor.

Respiração

No Grupo A, 87,5% dos casos mantiveram-se durante toda a terapia com respiração espontânea, ao passo que somente 3,8% de pacientes do Grupo B apresentaram respiração espontânea, e 96,2% necessitaram de ventilação assistida, ($p<0,00001$).

Distúrbio Metabólico

Dos pacientes do Grupo A, 95,8% não apresentaram distúrbio metabólico no internamento e durante a terapia do EME com midazolam, e 91,7% não evidenciaram distúrbio metabólico. Estes dados são significantes e estão ilustrados na tabela 6. No Grupo Thiopental, tanto no internamento como durante a terapia com thiopental, a metade dos pacientes apresentou distúrbio metabólico.

TABELA 6 – DISTÚRBIO METABÓLICO APRESENTADO NOS GRUPOS A E B

DISTÚRBIO METABÓLICO	GRUPO A (n=24)		GRUPO B (n=26)		SIGNIFICÂNCIA
	Número	%	Número	%	
Na admissão					
• Normal	23	95,8	14	53,8	p=0,0022
• Acidose Metabólica	01	4,2	12	46,2	
Durante o Internamento					
• Normal	22	91,7	15	57,7	p=0,0158
• Acidose Metabólica	02	8,3	08	30,8	
• Alcalose Metabólica	-	-	03	11,5	

FONTE: Anexo 4, quadro 1

NOTA: Grupo A – Midazolam; Grupo B – Thiopental

Distúrbio Hidroeletrolítico

Observando-se os dois grupos com relação à presença de distúrbios hidroeletrolíticos no internamento e durante a terapia do EME, não foram observadas anormalidades significativas. A tabela 7 descreve os distúrbios hidroeletrolíticos encontrados nos dois grupos.

TABELA 7 – DISTÚRBIOS HIDROELETROLÍTICOS ENCONTRADOS NOS GRUPOS A E B

DISTÚRBIO HIDROELETROLÍTICO	GRUPO A (n=24)		GRUPO B (n=26)		SIGNIFICÂNCIA
	Número	%	Número	%	
Na admissão	24	100,0	23	88,5	p=0,1327
• Normal	-	-	01	3,9	
• Hiponatremia	-	-	01	3,9	
• Hipernatremia	-	-	01	3,8	
• Hipocalcemia	-	-	-	-	
Durante o Internamento	22	91,7	20	76,9	p=0,1507
Normal	01	4,2	01	3,9	
• Hiponatremia	-	-	02	7,7	
• Hipernatremia	-	-	01	3,8	
• Hipocalcemia	-	-	02	7,7	
• Hipercalemia	01	4,1	-	-	
• Hipopotassemia	-	-	-	-	

FONTE: Anexo 4, quadro 1

NOTA: Grupo A – Midazolam; Grupo B – Thiopental

Hipoglicemia

Durante o transcurso do tratamento no Grupo A apenas 2 pacientes apresentaram hipoglicemia, representando 8,3% do total de pacientes. No Grupo B, quatro pacientes (15,4 %) apresentaram hipoglicemia.

Pneumonia

No Grupo A, apenas 2 pacientes (8,3%) apresentaram pneumonia no decurso do tratamento, ao passo que no Grupo B, 11 dos 26 pacientes complicaram com pneumonia, correspondendo a 42% ($p=0,0158$).

Sepsis

No Grupo A, foram registrados dois casos com septicemia (8,3%). No Grupo B, nove complicaram com sepsis (34,6%). Embora no Grupo B houvesse um número maior de casos com sepsis, a análise estatística não foi significativa.

Choque, Anemia, Cianose e Agitação Psicomotora

A má perfusão periférica, hipotensão arterial, ou redução da circulação venosa, caracterizada por cianose de extremidades e em região peri-oral estiveram ausentes em 95,9% dos pacientes do Grupo A ($p=0,00006$). E presentes em 61,5% dos pacientes do Grupo B.

A variável agitação psicomotora refere-se a uma manifestação clínica encontrada somente após a infusão intravenosa nos pacientes do Grupo A. A tabela 8 demonstra a diferença das variáveis choque, cianose e agitação psicomotora representada comparativamente nos dois grupos.

TABELA 8 – COMPLICAÇÕES TIPO CIANOSE, CHOQUE, ANEMIA E AGITAÇÃO, OBSERVADA NOS GRUPOS A e B

COMPLICAÇÕES	GRUPO A (n=24)		GRUPO B (n=26)		SIGNIFICÂNCIA
	Número	%	Número	%	
Cianose	1	4,1	16	61,5	$p=0,00006$
Choque	2	8,3	3	7,7	
Anemia	2	8,3	10	38,5	$p=0,0307$
Agitação Psicomotora	3	12,5	-	-	-

FONTE: Anexo 4, quadro 1

NOTA: Grupo A – Midazolam; Grupo B – Thiopental

Mortalidade

A taxa de mortalidade para o Grupo A foi de três casos em 24 pacientes, representando 15%, sendo para o Grupo B de 19,2%, ou seja, cinco casos em 26 pacientes. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ($p=0,5652$). A morbidade no presente estudo não foi analisada, haja vista a dificuldade em se obter o seguimento dos pacientes após a alta hospitalar.

Quantidade de Midazolam Empregada

A tabela 9 revela a maneira e a quantidade de midazolam utilizada nos pacientes do Grupo A. Analisou-se a dose total infundida, a dose inicial em bolo e as doses média e máxima por infusão contínua empregadas, do midazolam.

TABELA 9 – DOSAGEM DE MIDAZOLAM UTILIZADA

DOSAGEM DO MIDAZOLAM	Nº	MÉDIA	DESVIO PADRÃO	MÍNIMO	MÁXIMO	MEDIANA
• Dose Total Inicial em Bolo (mg)	24	4,8	3,5	0,8	15	4,0
• Dose Total Utilizada (mg)	24	183,2	398,6	5,7	1963,0	39,9
• Dose Inicial Utilizada por Infusão contínua ($\mu\text{g/kg/min}$)	24	0,8	0,4	0,2	2,0	0,6
• Dose máxima para Controle ($\mu\text{g/kg/min}$)	24	3,1	3,1	0,3	15,0	2,0
• Dose média Utilizada por Infusão contínua ($\mu\text{g/kg/min}$)	24	1,9	1,4	0,2	6,0	2,0

FONTE: Anexo 4, quadro 2

Dosagem de Thiopental

A tabela 10 detalha as diversas doses de thiopental utilizada na terapia do EME do Grupo B.

TABELA 10 – DOSAGEM UTILIZADA DO THIOPENTAL

DOSAGEM DE THIOPENTAL	Nº	MÉDIA	DESVIO PADRÃO	MÍNIMO	MÁXIMO	MEDIANA
• Dose Total Inicial em Bolo (mg)	26	11,0	10,2	3,0	52,0	8,0
• Dose Total Utilizada (mg)	26	1895,7	2123,7	96,0	7788,0	851,0
• Dose inicial Utilizada por Infusão contínua ($\mu\text{g/kg/min}$)	26	17,1	8,5	10,0	40,0	15,0
• Dose máxima para Controle ($\mu\text{g/kg/min}$)	26	61,0	32,4	20,0	120,0	55,0
• Dose Média Utilizada por Infusão Contínua ($\mu\text{g/kg/min}$)	26	41,3	16,9	15,0	70,0	40,0

FONTE: Anexo 4, quadro 3

Tempo para o Controle das Crises

Analisando-se as tabelas 11 e 12, observa-se que o tempo médio de crise pré-tratamento foi de 14,5 horas para o Grupo A, e 13,4 horas para o Grupo B. Observando-se o controle das crises em função das horas, verificou-se que nas primeiras 6 horas, 14,2 % pacientes do Grupo A ficaram livre de crises e 19,8 % pacientes do Grupo B não apresentaram mais crises. Em 72 horas, observou-se cinco pacientes do Grupo A ainda apresentarem crises convulsivas, e no Grupo B, em dois pacientes ainda registravam-se convulsões após 48 horas.

A tabela 11 representa o tempo médio necessário para o controle das crises no grupo de pacientes que utilizaram o midazolam.

TABELA 11 - TEMPO PARA O CONTROLE DAS CRISES DO GRUPO MIDAZOLAM

TEMPO PARA O CONTROLE DAS CRISES	Nº.	MÉDIA	DESVIO PADRÃO	MÍNIMO	MÁXIMO	MEDIANA
Tempo de crise pré-tratamento em horas	24	14,5	15,3	1,0	72	12,0
Tempo para o controle das crises em horas	23	26,9	24,1	6,0	90,0	24
Crise - 6 horas	24	14,2	9,9	3,0	30,0	10,0
12 horas	19	8,6	8,2	2,0	30,0	6,0
18 horas	12	4,3	2,4	1,0	10,0	4,0
24 horas	12	3,0	1,6	1,0	6,0	2,5
36 horas	08	3,9	4,7	1,0	15,0	2,5
48 horas	05	3,8	4,7	1,0	12,0	2,0
72 horas	05	3,4	1,7	2,0	6,0	3,0
96 horas	01	-	-	-	-	-
Não controlou	01	-	-	-	-	-

FONTE: Anexo 4, quadro 2

A tabela 12 analisa o tempo necessário para o controle das convulsões, no Grupo de pacientes que utilizaram o thiopental.

TABELA 12 – TEMPO PARA O CONTROLE DAS CRISES DO GRUPO THIOPIENTAL

TEMPO PARA O CONTROLE DAS CRISES	Nº.	MÉDIA	DESVIO PADRÃO	MÍNIMO	MÁXIMO	MEDIANA
Tempo de crise pré-medicação (Infusão)	26	13,6	9,1	5,0	30,0	17,5
Tempo Médio para o controle das crises (em horas)	26	15,5	12,5	6,0	60,0	12,0
Crises - 6 horas	26	19,8	9,1	5,0	30,0	17,5
12 horas	21	7,1	3,7	3,0	20,0	6,0
18 horas	05	5,2	1,9	3,0	8,0	5,0
24 horas	02	4,5	2,1	3,0	6,0	4,5
36 horas	02	2,0	0,0	2,0	2,0	-
48 horas	01	-	-	-	-	-

FONTE: Anexo 4, quadro 3

Achados Eletrencefalográficos

A tabela 13 representa os achados eletrencefalográficos encontrados nos dois grupos de pacientes.

TABELA 13 – ACHADOS ELETRENEFALOGRAFÍCOS DOS GRUPOS A E B

ACHADOS ELETRENEFALOGRAFÍCOS	GRUPO A (n=24)		GRUPO B (n=26)	
	Número	%	Número	%
Surto-Supressão	-	-	05	19,2
Lentificação Leve	03	12,5	05	19,2
Lentificação moderada	05	12,5	05	23,1
Lentificação Intensa	02	8,3	02	7,7
Desc.Epileptogênica Gen.	02	8,3	01	3,9
Desc.Epileptogênica Focal	04	16,7	-	-
Desc.Epilep.+Lentificação	07	29,2	05	19,2
Silêncio Cerebral	-	-	01	3,9
Hipsarritmia	01	4,2	-	-
Não Relatado	-	-	02	7,7

FONTE: Anexo 4, quadro 1

NOTA: Grupo A – Midazolam; Grupo B – Thiopental; Desc.: descarga;

Gen.: generalizada; Epilep.: epileptogênica

Achados de Tomografia Axial Computadorizada Cranial

A tabela 14 revela os achados de neuroimagem encontrados nos dois grupos.

TABELA 14 – ACHADOS DE TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTADORIZADA CRANIAL DOS GRUPOS A E B

TIPO DE IMAGEM	GRUPO A (n=24)		GRUPO B (n=26)	
	Número	%	Número	%
Normal	14	58,8	13	50,0
Isquemia Focal	02	8,3	02	7,7
Isquemia generalizada	-	-	05	19,2
Coleção Subaral	01	4,2	03	11,5
Redução do Volume Cerebral	02	8,3	01	3,9
Displasias Cerebrais	01	4,2	-	-
Malformação Cerebral	01	4,2	-	-
Calcificações Cerebrais	02	8,3	-	-
Edema Difuso	01	4,2	-	-
Não Relatado	-	-	02	7,7

FONTE: Anexo 5, quadro 1

NOTA: Grupo A – Midazolam; Grupo B – Thiopental

Uso de outros Anticonvulsivantes na Terapia do Midazolam e do Thiopental dos Grupos A e B

Ressalta-se que o uso concomitante de anticonvulsivantes durante o tratamento do EMER no Grupo A foi de 87,5% e no Grupo B foi de 34,6%, sendo significativamente maior no Grupo A ($p=0,0004$), tabela 15.

TABELA 15 - USO CONCOMITANTE DE OUTROS ANTICONVULSIVANTES NA TERAPIA DOS GRUPOS A E B

TIPO DE ANTICONVULSIVANTE	GRUPO A (n=24)		GRUPO B (n=26)	
	Número	%	Número	%
Não usado	03	12,5	17	65,4
				($p=0,0004$)
Difenilhidantoina (Hidantal)	06	25,0	06	23,1
Lamotrigina (Lamictal)	01	4,2	-	-
Valproato - (Depakene)	02	8,3	-	-
Fenobarbital+Difenilhidantoina	06	25,0	03	11,5
Prednisona+Valproato+Benzodiazepina	01	4,2	-	-
Fenobarbital+Carbamazepina	02	8,3	-	-
Vigabatrina+Valproato+Difenilhidantoina	02	8,3	-	-
Fenobarbital+Nitrazepam	01	4,2	-	-

FONTE: Anexo 5, quadro 1

NOTA: Grupo A – Midazolam; Grupo B - Thiopental

6 DISCUSSÃO

Sem dúvida, mesmo encontrando-se às portas do III milênio, e considerando que esta é a década do cérebro, a abordagem clínica e o tratamento do EME representam ainda uma grande dificuldade aos médicos que atuam no manuseio e tratamento da urgência médica, mais precisamente nas complicações neurológicas. Primeiramente, não raro, o EME é subdiagnosticado, dado o pleomorfismo do estado de mal epilético. Em segundo lugar, a falta de uma medicação anticonvulsivante ideal faz com que se busque a droga que preencha todos os requisitos de uma boa terapia, ou seja, um medicamento com menores riscos e complicações aos pacientes, e que concomitantemente seja prontamente eficaz, com custos reduzidos e menor tempo de internação hospitalar.

Rivera e colaboradores, Koul e colaboradores, utilizaram o midazolam como droga de escolha para o tratamento de EMER em crianças, com ênfase na redução dos efeitos colaterais. No presente estudo, procurou-se estabelecer as vantagens e as desvantagens do uso do midazolam sobre o thiopental de uso contínuo no EMER em pacientes pediátricos (KOUL et al., 1997; RIVERA et al., 1993).

Em relação ao EME, a variável gênero não foi significativa, já que a distribuição foi uniforme para os dois grupos, não havendo prevalência de um gênero sobre o outro, dado este, coincidente aos informes da literatura. É importante ressaltar, no entanto, que quanto à equivalência entre os sexos não há concordância entre todos os autores, uma vez que Phillips & Shanahan, (1989), analisando 193 crianças, constataram um predomínio de EME para o gênero masculino em 2/3 dos casos (ERIKSSON & KOIVIKKO, 1997; MAYTAL, et al., 1989).

A raça branca prevaleceu em 99,5% dos grupos estudados. A predominância para a raça branca deve-se provavelmente ao fato que este estudo foi realizado na Região Metropolitana de Curitiba - Paraná, onde a raça branca é predominante, em face de a população ser basicamente formada por descendentes de europeus.

A idade e o peso foram estatisticamente diferentes para os dois grupos, sendo a idade média e o peso médio maiores para Grupo A. Procurou-se entre as demais variáveis parear os dois grupos com relação à idade, mas isto não foi possível. Embora tenha ocorrido discrepância em relação à idade entre os dois grupos, este dado não compromete a pesquisa, visto que a medicação mostrou-se efetiva em todos os pacientes com EMER, independente da idade, como pôde ser demonstrado, e encontrado por outros autores (KOUL et al., 1997; PARENT & LOVENSTEIN, 1994); RIVERA et al., 1993.

O tempo de permanência hospitalar foi significativamente menor para o Grupo A. Esta constatação prende-se ao fato de que os pacientes que usaram o midazolam apresentaram menor taxa complicações durante a terapia e, com isso, redução no custo hospitalar.

A temperatura foi controlada nos dois grupos, tanto na admissão como durante o tratamento, mas seus resultados não foram representativos para o estudo.

Analisando-se as principais etiologias do EME, constatou-se na presente pesquisa que 35,4% foram de causa sintomática remota (crônico) coincidente com os achados apontados por Aicardi & Chevrie e Aminoff & Simon, citados no quadro etiológico publicados por HAUSER (1990). A porcentagem de 47,9% que tiveram causa aguda sintomática é muito similar aos dos autores Aminoff & Simon; Edoo; Barry & Hauser; Maytal; et al.; e Dreyfuss-Brisac & Monod, todos estes citados também no quadro etiológico

do artigo de HAUSER (1990). Dos pacientes da presente casuística, 16,7% foram classificados como etiologia idiopática. Tais resultados aproximam-se aos dados encontrados pelos autores Hunter; Rowan & Scott e Edoo, citados em Hauser. Nota-se que, no levantamento descrito por Hauser, há ampla variação nos resultados, podendo-se levantar a hipótese de que isto deva-se ao tipo de população estudada e à metodologia empregada, principalmente no tocante ao cruzamento e a tabulação das informações (HAUSER, 1990).

Analisando-se o fator causal prevalente do EMER nos dois grupos estudados, observou-se em 83% dos casos a etiologia sintomática. No Grupo A houve predomínio de epilepsias sintomáticas remotas, ou seja, com história pregressa de epilepsia e/ou atraso psicomotor associado. Já no Grupo B dominou a causa sintomática aguda. Em dois pacientes do Grupo A, cuja etiologia pertenceu ao quadro das causas sintomática remota, ou seja, atraso psicomotor com epilepsia e encefalopatia crônica progressiva, ocorreu recorrência do EMER após alguns dias. Esta observação vem corroborar com os achados de outros autores, cujas constatações demonstraram maior índice de recorrência do EME em pacientes com antecedentes de comprometimento neurológico, ou seja, naqueles com epilepsia sintomática remota. Shinnar et al. (1992), analisando 95 pacientes com idade entre 1 mês e 18 anos, de acordo com a etiologia, encontraram um risco de recorrência do EME de 44% nos pacientes cuja causa foi sintomática remota, e 67% de recorrência nos pacientes que eram portadores de encefalopatia crônica progressiva. Observando-se a distribuição dos pacientes pediátricos, e levando-se em consideração a idade e a etiologia, conforme Maytal et al. (1989), foram verificados resultados semelhantes no presente estudo. Por exemplo, nos pacientes entre 1 e 3 anos as causas sintomática aguda e a febril são predominantes,

ao passo que nas crianças de 3 a 5 anos a causa sintomática remota é predominante.

Considerando-se os tipos das crises convulsivas apresentadas nos dois grupos, encontrou-se uma maior freqüência de crises do tipo generalizadas tônico ou tônico-clônicas no Grupo B, as quais somadas, representaram 75%. As crises parciais somaram 50% no Grupo A. Estes dados são coincidentes com os achados de Eriksson & Kovikko (1997), em que 83% dos casos de EME apresentaram a forma tônico-clônica generalizada e 12 % manifestou a forma parcial complexa. Deve-se ressaltar que as crises do tipo tônico e tônico-clônicas são as crises mais facilmente observadas e, assim, mais diagnosticadas pelos médicos intensivistas.

Há um consenso entre vários autores quanto às crises parciais serem freqüentemente mal classificadas, em função da dificuldade em identificá-las. Não raro, há pacientes que, encontrando-se em coma, ou seja, com estado de alteração da consciência, podem eventualmente estar em estado de mal epilético não convulsivo. A mesma condição clínica também pode ser vista nas crises de ausência e nas crises parciais complexas (TRONCOSO, et al., 1995; FAGAN & LEE, 1990; DONAT & WRIGHT, 1990). Para um diagnóstico diferencial é imprescindível a monitorização constante eletrencefalográfica. Infelizmente, o eletrencefalógrafo não está disponível na maioria das UTIs no Brasil. Pelas dificuldades já apontadas, no presente estudo realizou-se eletroencefalograma em todos os pacientes, porém a monitorização contínua não foi obtida, dificultando conseqüentemente a diferenciação entre estes tipos de crise sob o ponto de vista eletrencefalográfico. Talvez a observação mais marcante possa se referir aos pacientes do Grupo B, no qual 19,2% dos pacientes deste Grupo apresentaram um padrão surto-supressão durante a terapia com o

thiopental. Este padrão eletrencefalográfico não foi observado nos pacientes do Grupo A.

Analisando-se nos dois grupos o nível de consciência, e o coma nas primeiras 6 horas de terapia, observou-se que os pacientes do Grupo B necessitaram em 90% dos casos de ventilação mecânica, fato este certamente relacionado ao uso do thiopental. No Grupo A a medicação usada foi o midazolam, não sendo necessário o uso de ventilação controlada. No Grupo A apenas em 12,5% dos casos fez-se necessário o emprego de ventilação mecânica, salientando-se, no entanto, que estes pacientes não estavam em coma. Estes achados são similares aos de vários outros autores (RIVERA et al., 1993; e KOUL et al., 1997; PARENT & LOWENSTEIN, 1994).

No tocante ao aspecto do distúrbio hidroeletrólítico, observado na admissão e durante o tratamento, não houve diferença significativa entre os dois grupos. Por outro lado, com relação ao aspecto dos distúrbios metabólicos, os pacientes do Grupo B apresentaram mais complicações estatisticamente significativas, tanto no momento anterior à terapia como durante a mesma. Este fenômeno deve-se provavelmente ao fato de que os pacientes do Grupo B eram de idade menor e, portanto, mais sujeitos a complicações, assim como pelo fato de estarem sob efeito barbitúrico.

A hipoglicemia, a septicemia e o choque não representaram complicações significativas para nenhum dos dois grupos, porém a pneumonia teve uma incidência significativa muito maior no Grupo B, provavelmente pela maior necessidade de entubação e ventilação assistida.

A duração do EMER anterior ao tratamento nos dois grupos foi estimada de acordo com a história clínica, portanto não há uma acurácia na obtenção destes dados. Contudo, observou-se nesta pesquisa um

período de crises, considerado muito longo, ou seja, em média de 12 horas, até a obtenção de controle efetivo das mesmas. Este extenso período de EME, deveu-se principalmente:

- a) o encaminhamento tardio destas crianças ao HIPP;
- b) à carência de UTIs pediátricas em Curitiba, além de o número de UTIs/leitos disponíveis no próprio hospital, ser muitas vezes insuficiente para atender à demanda de pacientes que se encontram em EMER, internadas nas enfermarias, ou mesmo nos quartos ou apartamentos do próprio hospital.

Esses são fatos que, em última análise, resultaram no aumento do tempo do EMER nos pacientes do atual estudo.

De acordo com a análise estatística, o tempo do EMER pré-tratamento não teve influência, ou seja, não foi significativo na resposta às terapias empregadas no Grupo A e no Grupo B. Embora não tenha interferido no tempo de controle das crises, provavelmente foi um fator influente na taxa de mortalidade. Com relação aos fatores de mortalidade no EME, duas variáveis são altamente significativas, a etiologia e a duração do EME (TOWE et al., 1994). A taxa de mortalidade no Grupo A foi de 15% e no Grupo B de 19,2%, sendo em média para os dois grupos de 17,4%. A diferença entre os dois grupos não foi estatisticamente significativa. Contrariamente aos trabalhos dos autores Koul et al., (1997) e Rivera et al., (1993), nos quais não houve nenhum óbito, na casuística da presente pesquisa foi encontrada uma mortalidade de 15% no grupo de pacientes que usaram o midazolam. Os óbitos ocorreram nos casos 2, 8 e 11. No caso 2 o óbito ocorreu na vigência do uso do midazolam. Tratava-se de um lactente do sexo masculino, de 5 meses que se encontrava em mal estado geral, com o diagnóstico de meningite bacteriana, choque séptico, associado à acidose metabólica, o qual faleceu nas primeiras 24 horas de

tratamento, sem que o EMER estivesse sido efetivamente controlado. O caso 8 referiu-se a uma menina de 1 ano e meio portadora de atraso psicomotor e epilepsia progressiva. O óbito ocorreu tardiamente, fora do uso da medicação, provavelmente em consequência ao mal estado geral, e ao tempo do EMER. No caso 11 tratava-se de uma paciente do sexo feminino de 4 anos e 6 meses portadora de retinoblastoma recidivante e com infiltração no sistema nervoso central, a qual teve um antecedente de mais de 24 horas de EMER, e recorrência de EMER, vindo a falecer 48 horas após a suspensão da última terapia com o midazolam, em consequência da doença de base, e associado ao EMER recorrente e de longa duração. No Grupo B ocorreram cinco óbitos, casos 28, 31, 32, 42 e 49. No caso 31 o óbito ocorreu na vigência do uso da medicação thiopental. Nos quatro casos restantes os pacientes morreram fora do uso da medicação thiopental. No caso 31, o paciente veio a falecer pelas complicações da etiologia que determinou o EMER, havendo o EMER já sido controlado pelo thiopental.

Com relação às taxas de mortalidade apontadas na literatura, analisou-se um interessante quadro publicado no artigo de DeLorenzo et al. (1992), em que o autor cita uma série de índices de mortalidades por EME, somando ao todo 23 autores, e o período compreendido entre os anos de 1873 a 1992. A menor taxa de mortalidade citada neste quadro foi de 3% observada por Maytal em 1989, citado por DeLorenzo et al., (1992). A maior taxa de óbito registrada na literatura observada foi 53%, sendo registrada por Dreyfuss-Brisac & Monod, em 1964, citada também no artigo de DeLORENZO et al. (1992). Segundo ainda esta publicação, Gowers em 1901 encontrou uma taxa de 18%, e Towne, em 1992, registrou 25% de óbitos por EME.

No presente estudo o grupo midazolam obteve uma taxa de mortalidade de 15% e no grupo thiopental a mesma foi de 19,2%, registrando-se uma média entre os dois grupos de 17,5%. Este índice é

semelhante aos encontrados pelos autores Gowers, em 1901, encontrando 18% de óbitos. Brett, em 1966, registrou 20% de óbitos. Aminoff & Simon, em 1980 observou 16% de óbitos; e finalmente DeLorenzo, em 1987 registrou 18% de óbitos (DeLORENZO et al. 1992).

Como se pôde analisar, nestes últimos 100 anos, observando-se o artigo acima, a taxa de mortalidade por EME não modificou muito, apesar dos avanços tecnológicos, observando-se sim uma redução da taxa de mortalidade, que permaneceu porém na faixa entre 3 a 25%.

Analizando-se as taxas de mortalidades encontradas pelos vários autores referidos no artigo de DeLorenzo (1992), não se pode concluir se a taxa de mortalidade encontrada no presente estudo é ou não significativa. Tendo em vista que se desconhece tanto a metodologia empregada como o número total de pacientes com EME em relação aos óbitos ocorridos citados por todos esses autores referidos nos artigo de DeLorenzo et al. (1992).

No presente estudo, por falta de observação dos pacientes após a alta hospitalar, não foi possível delinear a real morbidade dos casos. Por isso, acabou por não constituir objeto de análise da presente pesquisa.

O autor Rivera et al. (1993) observou no seu estudo um tempo médio de 0,78 horas (tempo entre 15 minutos e 4,5 horas) para o controle das convulsões. Para Koul et al. (1997), o tempo controle das convulsões foi de 64, 6 minutos (tempo entre 15 minutos e 240 minutos). De acordo com metodologia empregada no presente estudo, o período de observação para o controle das crises foi fixado e padronizado em intervalos de 6 horas. Sendo que 14,2 dos pacientes (n=24) do Grupo A as crises foram controladas nas primeiras 6 horas e 8,6 controlaram as crises em 12 horas e 3,4 controlaram até 72 horas. Para o Grupo B (n=26), 19,8 dos pacientes controlaram as crises nas primeiras 6 horas e em 36 horas apenas duas

crianças ainda evidenciaram convulsões, e após este período não se observaram mais convulsões. Aplicando-se testes estatísticos para esta variável, não houve diferença significativa para o tempo no controle das crises nos dois grupos.

No Grupo A, o tempo médio para se obter o controle das crises foi de 26,9 horas, enquanto no Grupo B o tempo foi de 15,5 horas.

Em referência ao item dosagem do midazolam *versus* controle das crises, este foi o procedimento observado: após uma dose inicial em bolo 0,2 mg/kg por via intravenosa, seguido de uma infusão intravenosa contínua, iniciou-se com uma dose mínima de 0,25 µg/kg/min. até no máximo de 15 µg/kg/min. A dose média da infusão contínua para o controle das crises foi de 2,0 µg/kg/min. Estes valores médios encontrados para o controle das crises coincidem com o estudo de Parent & Lovenstein (1992), no qual esses autores descreveram um controle das crises com uso médio de 2,8 µg/kg/min. Para Rivera et al., (1993) a dose média de infusão contínua para o controle das crises foi de 2,3 µg/kg/min., e para Koul et al., (1997) foi de 2,0 µg/kg/min. Deve-se ressaltar neste momento que no presente estudo a dose média de infusão contínua foi similar aos três autores supramencionados, porém 87,5% dos pacientes continuaram a receber medicações anticonvulsivantes, conforme prescrição anterior, e/ou as associações medicamentosas apresentadas na tabela 15. Conclui-se, assim, que a dose média de infusão contínua empregada na pesquisa pode não ser idêntica àquela mencionada pelos referidos autores. O motivo de os anticonvulsivantes de base não terem sido suspensos na maioria dos pacientes do Grupo A prende-se a fatores de natureza ética, uma vez que havendo sido o midazolam uma droga em estudo, as demais medicações não poderiam simplesmente ser suspensas na maioria dos casos. Por outro lado, no Grupo B, em 65% dos pacientes, ao receberem o thiopental por

infusão intravenosa contínua, a medicação anticonvulsivante de base foi totalmente suspensa.

Analisando-se o tempo necessário para obtenção do controle das crises convulsivas, observou-se que até as 48 horas iniciais ao tratamento não houve diferença significativa no tempo de controle para os dois grupos. A maioria dos pacientes controlou as convulsões nas primeiras 6 horas. Após 48 horas houve controle total e sem recorrência do EMER, dos pacientes do Grupo B, ao passo que no Grupo A houve casos de recorrências, após as 48 horas (casos 1, 3, 11, 16, e 22). Deve-se também acrescentar que quatro pacientes do Grupo A entraram no estudo duas vezes (casos 11, 16, 19, 22), tendo em vista que após alguns dias apresentaram novamente um EME. Estes achados, ou seja, a recorrência das crises e a recorrência do EMER não foram observados na literatura principalmente nos trabalhos citados por Rivera et al., (1993); Koul et al., (1970) e Parent & Lovenstein, (1994). Dentre as explicações que se encontrou para este fato, destacam-se: em primeiro lugar, os pacientes do presente estudo integrantes do Grupo A apresentaram um tempo médio de EMER prévio ao tratamento maior do que aquele dos pacientes dos estudos de Rivera et al. (1993) e Koul et al. (1997); em segundo lugar, a etiologia sintomática remota e a encefalopatia progressiva predominaram nos pacientes desse grupo, à semelhança de estudos prévios, por tratar-se de dois fatores etiológicos que participam de sobremaneira para a recorrência das crises do EMER. E, em terceiro lugar fica o questionamento da possibilidade do midazolam determinar uma maior tolerância.

A má perfusão periférica (hipotensão arterial), caracterizada pela presença de cianose de extremidades e em região peri-oral, e ou a redução da circulação venosa capilar observada pelo enchimento capilar lento no leito ungueal estavam ausentes em 95,9% dos pacientes do Grupo A. Por

outro lado, 61,5% dos pacientes do Grupo B apresentaram as complicações acima citadas.

A anemia foi caracterizada em situações em que a taxa de hemoglobina foi menor ou igual a 7,0 mg/%, sendo portanto necessária a transfusão sangüínea. No Grupo B 38,5% dos pacientes apresentaram anemia como complicação, enquanto no Grupo A esta complicação ocorreu em 8,3% dos casos do Grupo A.

Em 12,5% dos pacientes e com idade superior a dois anos do Grupo A, após algumas horas da suspensão da terapia do EMER pelo midazolam, foi observado o aparecimento de um quadro de agitação psicomotora. Entre os sintomas denominados de agitação, caracterizaram-se: inquietude, períodos de agressividade, risos inapropriados, desorientação e alucinação visual. Estes fenômenos foram observados nos casos 10, 13, e 18 do Grupo A. Nos três casos descritos anteriormente os pacientes tinham idade superior a 2 anos. Após uma semana estes transtornos desapareceram espontaneamente. De acordo com a literatura, estes fenômenos podem ocorrer após o uso continuado e seguido de suspensão do uso de benzodiazepínicos (SURY et al., 1989; HUGHES et al., 1994). Os autores descreveram muito bem tais complicações em 17% dos pacientes, após o uso de midazolam em crianças que foram submetidas à sedação continuada com o midazolam. Curiosamente, este fenômeno não foi observado em crianças menores de 2 anos. As hipóteses levantadas para a não identificação são: dificuldade em se avaliar os transtornos psíquicos em lactentes e neonatos, e presença de atraso mental em crianças mais velhas. Embora o midazolam tenha se mostrado efetivo no controle do EME em crianças, e com menos complicações durante o seu emprego no internamento, reações psíquicas ocorreram em alguns casos, para as quais, apesar de não haverem sido estatisticamente significantes, recomenda-se ponderação do seu uso.

Ressalta-se ainda que no Grupo midazolam houve recorrência do EME em quatro pacientes após alguns dias, sendo necessário novo ciclo de terapia e com aumento da dosagem. Apontando pois, o inconveniente da maior e mais rápida tolerância ao midazolam.

No Grupo B, este fenômeno não foi descrito, primeiramente porque não se teve um seguimento destes pacientes após a terapia com o thiopental. E, em segundo lugar, devido ao barbitúrico apresentar efeito sedativo e hipnótico, os pacientes apresentam maior sonolência e períodos de alteração de consciência.

O eletrencefalograma foi realizado entre o primeiro e quarto dia do tratamento do EMER em todos os do Grupo A e, em 25 dos 26 pacientes do Grupo B. Entre as manifestações eletrencefalográficas observadas, verificou-se um predomínio nos dois grupos e de forma similar a presença de alentecimento moderado do ritmo basal (predomínio de ondas delta sinusoidais e de elevado potencial, distribuídas de forma focal ou generalizada), associado à descargas epileptiformes generalizadas e ou focais. O fato mais marcante foi que 19% dos pacientes do Grupo B evidenciaram no eletrencefalograma um padrão surto-supressão, este achado provavelmente está associado ao uso do thiopental. O eletrencefalograma serviu apenas como complemento, no sentido de confirmar ou afastar o estado de mal epiléptico não convulsivo, como as crises de ausência.

A tomografia axial computadorizada cranial foi realizada em todos os pacientes do Grupo A, e em 24 dos 26 pacientes do Grupo B. Ressalta-se que em 50% dos casos nos dois grupos a tomografia axial computadorizada cranial foi normal nos primeiros quatro dias do EMER.

CONCLUSÃO

O midazolam mostrou-se efetivo no controle do EMER em crianças, e em todos os tipos de crises convulsivas.

Não houve diferença estatisticamente significativa no tratamento dos grupos que utilizaram o midazolam e o thiopental, quanto ao tempo de controle das crises.

A dose média de infusão intravenosa contínua do midazolam para o controle das convulsões não foi estabelecida, em função da ampla variação das doses empregadas e porque 87,5% dos pacientes continuaram a receber os anticonvulsivantes que vinham recebendo anteriormente ao uso do midazolam.

O grupo que utilizou o midazolam teve redução do tempo de internamento e conseqüente diminuição dos custos hospitalares dos pacientes o que utilizaram.

Os pacientes que usaram o midazolam apresentaram significativamente menos complicações clínicas durante o seu uso.

Observou-se em 12,5% dos pacientes que utilizaram o midazolam, sinais de alteração psíquica após a suspensão do tratamento.

O midazolam é uma droga que pode ser empregada no estado de mal epiléptico juntamente com outros anticonvulsivantes antes do thiopental, o qual deve ser utilizado nos casos refratários ao midazolam.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 AICARDI J.; CHEVRIE J.J. Convulsive status epilepticus in infants and children. **Epilepsia**, New York, v. 11, p. 187-197, 1970.
- 2 AMINOFF M.T.; SIMON R.P. Status epilepticus, causes clinical features and consequences in 98 patients. **Am. J. Med.**, Newton, v. 69, p. 657-666, 1980.
- 3 BADOSA, A.O. **Tratado practico de epilepsia infantil**. Barcelona : JIMS, 1973, p. 5-20.
- 4 BLECK, T.P. Therapy for status epilepticus. **Clin. Neuropharmacol.**, New York, v. 6, p. 255-269, 1983.
- 5 BRODIE, M.J. Status epilepticus em adultos. In: *The lancet epilepsy, epilepsy : a lancet review*. London : Biogalênica, 1990. p. 107-110.
- 6 BROWN, A.S.; HORTON, J.M. Status epilepticus treated by intravenous infusions of thiopentone sodium **B. M. J.**, London, v. 1, p. 27-28, 1967.
- 7 BROWN, J.K; HUSSAIN, I.H.M.I. Status epilepticus I - pathogenesis. **Dev. Med. Child. Neurol.**, London, v. 33, p. 3-17, 1991.
- 8 BROWN, J.K; HUSSAIN, I.H.M.I. Status epilepticus II - treatment. **Dev. Med. Child. Neurol.**, London, v.33, p. 97-109, 1991.
- 9 BROWNE, T.R. The pharmacokinetics of agents used to treat status epilepticus. **Neurology**, Cleveland, v. 40, supl. 2, p. 28-31, 1990.
- 10 CLOTET, J. O consentimento informado nos comitês de ética em pesquisa e na prática médica: conceituação, origens e atualidade. **Bioética**, São Paulo, v.3, p. 51-59, 1995.
- 11 COCKERELL, O.C.; SHORVON, S.D. **Epilepsia** - conceitos atuais. São Paulo : Lemos, 1997. p. 38-47.
- 12 CORSELLIS, J.A.; BRUTON, C.J. Neuropathology of status epilepticus in humans. **Adv. Neurol.**, New York, v. 34, p. 129-139, 1983.
- 13 CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE - Resolução n. 01/88. Normas de pesquisa em saúde. **Bioética**, São Paulo, v. 3, p. 137-154, 1995.
- 14 CRAWFORD T.D.; MITCHELL W.G.; FISHMAN S.; SNODGRASS R. Very-high-dose phenobarbital for refractory status epilepticus in children. **Neurology**, Cleveland, v. 38, p. 1035 -1040, 1988.
- 15 CRISP, C.B.; GANNON, R.; KNAUFT, F. Continuous infusion of midazolam hydrochloride to control status epilepticus. **Clin. Neuropharmacol.**, New York, v.7, p. 322-324, 1988.

- 16 DEAN, J.M. Neurologic intensive care: status epilepticus. **Crit. Care Med.**, Baltimore, v. 21, n. 9, p. 335-336, 1993.
- 17 DeGIORGIO, C.M.; TOMIYASU, U.; GOTT, P.S.; TREIMAN, D.M. Hippocampal pyramidal cell loss in human status epilepticus. **Epilepsia**, New York, v. 33, n. 1, p. 23-27, 1992.
- 18 DELGADO-ESCUETA, A.V.; WASTERLAIN, C.; TREIMAN, D.M.; PORTER, R.J. Current concepts in neurology: management of status epilepticus. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 306, p. 1337-1340, 1982.
- 19 DeLORENZO, R.J.; PELLOCK, J.M.; TOWNE, J.M.; BOGGS, J.G. Epidemiology of status epilepticus. **J. Clin. Neurophysiol.**, New York, v.12, n. 4, p. 316-325, 1995.
- 20 DeLORENZO, R.J.; TOWNW, A.R.; PELLOCK, J.M.; DAIJIN, K.O. Status epilepticus in children, adults, and the elderly. **Epilepsia**, New York, v. 33, suppl. 4, p. 15-25, 1992.
- 21 DENZEL, D.; BURSTEIN, A.H. Midazolam in refractory status epilepticus. **Ann. Pharmacother.**, Cincinnati, v. 30, p. 1481-1483, 1996.
- 22 DONAT, J.F.; WRIGHT, F.S. Episodic symptoms mistaken for seizures in the neurologically impaired child. **Neurology**, Cleveland, v. 40, p. 156-157, 1990.
- 23 DRURY, I.; HENRY, T.R. Ictal patterns in generalized epilepsy. **J. Clin. Neurophysiol.**, New York, v. 10, n. 3, p. 268-280, 1993.
- 24 ERIKSSON, K.J.; KOIVIKKO, M.J. Status epilepticus in children: aetiology treatment, and outcome. **Dev. Med. Child. Neurol.**, London, v. 39, p. 652-658, 1997.
- 25 FAGAN, K.J.; LEE, S.I. Prolonged confusion following convulsions due to generalized nonconvulsive status epilepticus. **Neurology**, Cleveland, v. 40, p. 1689-1694, 1996.
- 26 FENECK, R.O. A case of status epilepticus - Use of thiopentone and IPPV to control otherwise refractory convulsions. **Anaesthesia**, London, v. 36, p. 691-695, 1981.
- 27 FOUNTAIN, N.B.; LOTHMAN, E.W. Pathophysiology of status epilepticus. **J. Clin. Neurophysiol.**, New York, v. 12, n. 4, p. 326-342, 1995.
- 28 GALDAMES, P.D.; SILVA-ROSAS, C.; AGUILERA OLIVARES, L. Treatment os status epilepticus with midazolam: report of four cases. **Neurologia**, Barcelona, v. 9, p. 109-111, 1994.
- 29 GALVIN, G.M.; JELINEK, G.A. Midazolam: an effective intravenous agent for seizure control. **Arch. Emerg. Med.**, Oxford, v. 4, p. 169-172, 1987.
- 30 GALVIN, G.M.; JELINEK, G.A. Successful treatment of 75 patients in status epilepticus with intravenous midazolam. **Emerg. Med. Clin. North Am.**, Philadelphia, v. 4, p.11-12, 1992.

- 31 GARDUÑO-ESPIÑOSA, A.; GONZÁLEZ-ASTIAZARÁN; CALVO-GONZALEZ, M.S.; VADERRABANO-OJEDA, L.; MAULEN-RADOVAN, I. Estado epiléptico en niños: estudio de 70 casos. **Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.**, México, v. 47, n. 8, p. 567-575, 1990.
- 32 GASTAUT, H. **Dicionário de epilepsia**. 1973. São Paulo : Clínica Neurológica da Escola Paulista de Medicina, 1985.
- 33 GASTAUT, H. Classification of status epilepticus. **Adv. Neurol.**, New York, v. 34, p. 15-35, 1994.
- 34 GHERPELLI, J.L.; LUCCAS, F.J.; ROITMAN, I.; TROSTER, E.J. Midazolam for treatment of refractory neonatal seizures. **Arq. Neuropsiquiatr.**, São Paulo, v. 522, p. 260-262, 1994.
- 35 GHILAIN, S.; VAN RIJCKEVORSEL-HARMANT K; HARMANT, J.; DE BARSY, T.H. Midazolam in the treatment of epileptic seizures. **J. Neurol. Neurosurg. and Psychiatry**, London, v. 51, n. 5, p. 732, 1988.
- 36 GOODMAN, S.L.; GILMAN, A. **As bases farmacológicas da terapêutica**. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 1973. p. 194-214.
- 37 GOULON M.; L'EVY-ALCOVER M.A.; NOUAIHAT F. Status epilepticus in the adult: Epidemiologic and clinical study in a intensive care unit **Eleetroencephalogr. Clin. Neurophysiol.**, Limerick, v. 14, p. 277-85, 1985.
- 38 GURGUEIRA, G.L. Estado de mal epilético. In: CARVALHO, W.B. et al. (coord.). **Cuidados neurológicos em terapia intensiva pediátrica**. São Paulo : Editora Louise, 1998. p. 93-124.
- 39 HAUSER, W.A. Status epilepticus: epidemiologic considerations. **Neurology**, Cleveland, v. 40, supl. 2, p. 9-13, 1990.
- 40 HUGHES, J.; GILL, A.; LEACH, H.J.; NUNN, A.J.; BILLINGHAM, I.; RATCLIFFE, J.; THORNINGTON, R.; CHOONARA, I. A prospective study of the adverse effects of midazolam on withdrawal in critically ill children. **Acta Paediatr.**, Oslo, v. 83, p. 1194-9, 1994.
- 41 JAWAD, S.; OXLEY, J.; WILSON, J.; RICHENS, A. A phramacodynamic evalution of midazolam as na antiepileptic compound. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, London, v. 49, p. 1050-1054, 1986.
- 42 JAWAD, S.; RICHENS, A.; OXLEY, J. Pharmacodynamic and clinical evalution of midazolam in epilepsy. **Acta Neurol. Scand.**, Copenhagen, v. 70, p. 219, 1984.
- 43 KATAYAMA, D.; MARQUES DIAS, M.J. Estado de mal epilético. In: WONG, A. **Terapia intensiva em pediatria**. São Paulo : Sarvier, 1982. p.127-30.
- 44 KOFKE, A.; SNIDER M.; YOUNG R.S.K.; RAMER, J.C. Prolonged low flow isofluorane anesthesia for status epilepticus. **Anaesthesiology**, London, v. 62, p. 653-656, 1985
- 45 KOUL, R.L.; AITHALA, G.R.; CHACKO, A.; JOSHI, R.; ELBUALY, M.S. Continuos midazolam infusion as treatment of status epilepticus. **Arch. Dis. Child.**, London, v.76, p. 445-448, 1997.

- 46 KRISHNAMURTH, K.B.; DRISLANE, F.W. Relapse and survival after barbiturate anesthetic treatment of refractory status epilepticus. **Epilepsia**, New York, v.39 sup. 9, p. 863-867, 1996.
- 47 KUMAR, A.; BLECK, T. Intravenous midazolam for the treatment of refractory status epilepticus. **Crit. Care Med.**, Baltimore, v. 20, n. 4, p. 483-488, 1992.
- 48 LACEY D..J. SINGER W.D. HORWITZ S.J. Lorazepam therapy of status epilepticus in children and adults. **J. Pediatr.**, St. Louis, v. 108, p.771-774, 1986.
- 49 LEMERLE, J.; DAOUD, P.; MOUTARD, M.L.; DESGUERRE, I.; RODRIGUEZ, D. Use of intravenous midazolam in status epilepticus in Children. **Arch. Pediatr.**, Paris, v. 2, n. 9, p. 848-853, 1995.
- 50 LEPPIK, I.E. Status epilepticus: the next decade. **Neurology**, Cleveland, v. 40, suppl. 2, p. 4-8, 1990.
- 51 LEPPIK, I.E. Metabolism of antiepileptic medication: newborn to ederly. **Epilepsy**, New York, v. 33, suppl. 4, p. 32-40, 1992.
- 52 LOCKMAN, L. Treatment of status epilepticus in children. **Neurology**, Cleveland, v. 40, suppl. 2, p. 43-46, 1990.
- 53 LOTHMAN, E. The biochemical basis and pathophysiology of status epilepticus. **Neurology**, Cleveland, v. 40, suppl. 2, p. 13-22, 1990.
- 54 LOWENSTEIN, D.H.; AMINOFF, M.J.; SIMON, R.P. Barbiturate anaesthesia in the treatment of status epilepticus: clinical experience with 14 patients. **Neurology**, Cleveland, v. 38, p.395-400, 1988.
- 56 MALACRIDA, R.; FRITZ, M.E.; SUTER, P.M.; CREVOISER, C. Pharmacokinetics of midazolam administered by continuous intravenous infusion to intensive care patients. **Crit. Care Med.**, Baltimore, v. 20, n. 8, p. 1123-1126, 1992.
- 57 MAYHUE, F.E. I.M. Midazolam for status epilepticus in the emergency department. **Ann. Emerg. Med.**, St. Louis, v.17, n. 6, p. 643-645, 1988.
- 58 MAYTAL, J.; SHINNAR, S. Febrile status epilepticus. **Pediatrics**, Evanston , v. 86, p. 611-616, 1990.
- 59 MAYTAL, J.; SHINNAR, S.; MOSHÉ, S.L.; ALVARES, L.A. Low morbidity and mortality of status epilepticus in children. **Pediatrics**, Evanston, v. 83, p. 323-331, 1989.
- 60 MELDRUM, B.S. Epilepsy octet: anatomy, physiology, and pathology of epilepsy. **Lancet**, London, v. 336, p. 231-234, 1990.
- 61 MELDRUM, B.S.; BRIERLEY, J.B. Prolonged epileptic seizures in primates: ischemic cell change and its relation to ictal physiological events. **Arch. Neurol.**, Chicago, v. 28, p. 10-17, 1973.

- 62 MELDRUM, B.S.; CHAPMAN, A.G. Excitatory aminoacids and anticonvulsant drug action. In: HERTZ, L.; KVAMME, E.; McGEER, E.G. and SCHOUSBOE, A. (Ed.). **Glutamine, glutamate, and GABA in the central nervous system**. New York : Alan R. Liss, 1983. p. 537-641.
- 63 MELDRUM, B.S.; VIGOUROUX, R.A.; BRIERLEY, J.B. Systemic factors and epileptic brain damage. **Arch. Neurol.**, Chicago, v. 29, p. 82-87, 1973.
- 64 MORROW, J. The pharmacokinetics of the individual antiepileptic drugs. In: DAM, M. **A practical approach to epilepsy**. Chichester : Pergamon Press, 1991. p. 87-92.
- 65 NESS, P.C. Pentobarbital and EEG burst suppression in treatment of status epilepticus refractory to benzodiazepines and phenytoin. **Epilepsia**, New York, v. 31, n. 1, p. 61-67, 1990.
- 66 ORLOWSKI, J.P.; ERENBERG, G.; LUEDERS, H.; CRUSE, D.O. Hypothermia and barbiturate coma for refractory status epilepticus. **Crit. Care Med.**, Baltimore, v.12, n. 4, p. 367-372, 1984.
- 67 ORLOWSKI, T.P. & ROTHNER, A.D. Diagnosis and treatment of status epilepticus. In: ZIMMERMAN, J.J. e col. (coord). **Pediatric critical care**, St. Louis : Mosby Year Book, 1992, p. 595-604.
- 68 PARENT, J.M.; LOWENSTEIN, D.H. Treatment of refractory generalized status epilepticus with continuous infusion of midazolam. **Neurology**, Cleveland, v. 44, n. 10, p. 1837-1840, 1994.
- 69 PARTINEN, M.; NILSSON, E.; KOVANEN, J. Status epilepticus treated by barbiturate anaesthesia with continuous monitoring of cerebral function. **B. M. J.**, London, v. 282, p. 520-21, 1981.
- 70 PELLOCK, J.M. Fosphenytoin use in children. **Neurology**, Cleveland, v. 46, suppl. 1, p. 14-16, 1996.
- 71 PHILLIPS, A.S.; SHANAHAN, R.J. Etiology and mortality of status epilepticus in children: a recent update. **Arch. Neurol.**, Chicago, v. 46, p. 74-76, 1989.
- 72 RAMSAY, R.E.; DeTOLEDO, J. Intravenous administration of fosphenytoin: options for the management of seizures. **Neurology**, Cleveland, v. 46, suppl. 1, p. 17-19, 1996.
- 73 REVES, J.G.; FRAGEN, R.J.; VINIK, R.; GREENBLATT, D.J. Midazolam: pharmacology and uses. **Anesthesiology**, London, v. 62, p. 310-324, 1985.
- 74 RICHENS, A. The basis of treatment of epilepsy: Neuropharmacology. In: DAM, M. **A practical approach to epilepsy**. Chichester : Pergamon Press 1991. p. 87-104.
- 75 RIVERA, R.; SEGNINI, M.; BALODANO, A.; PÉREZ, V. Midazolam in the treatment of status epilepticus in children. **Crit. Care Med.**, Baltimore, v. 21, n. 7, p. 991-994, 1993.
- 76 ROBERTS, M.R.; ENG-BOURQUIN, J. Status epilepticus in children. **Emerg. Med. Clin. North Am.**, Philadelphia, v. 13, n. 2, p. 489-507, 1995.

- 77 ROWAN, A.J.; SCOTT, D.F. Major status epilepticus. **Acta Neurol. Scand.**, Copenhagen, v. 46, p. 573, 1970.
- 78 RUNGE, J.W.; ALLEN, F.H. Emergency treatment of status epilepticus. **Neurology**, Cleveland, v. 46, supl. 1, p. 21-23, 1996.
- 79 SCOTT, D.F. **The history of epileptic therapy: an account of how medication was developed**. New York : Parthenon Publishing Group, 1993. p. 1-33.
- 80 SEGELEON, J.E.; HAUN, S.E. Status epilepticus in children. **Pediatr. Ann.**, New York, v. 25, n. 7, p. 380-386, 1996.
- 81 SHINNAR, S.; MAYTAL, J.; KRASNOFF, L.; MOSHÉ, S. Recurrent status epilepticus in children. **Ann. Neurol.**, Boston, v. 31, p. 598-604, 1992.
- 82 SHORVON, S. Tonic clonic status epilepticus. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, London, v. 56, p. 125-134, 1993.
- 83 SOCIEDADE PARANAENSE DE PEDIATRIA. Comitê neuropediatria - **Manual de neuropediatria**. Curitiba : Veja Gráfica, 1997. p. 22-27.
- 84 SURY, M.R.J.; BILLINGHAM, I.; RUSSELL, G.N.; HOPKINS, C.S.; THORINGTON, R.; VIVORI, E. Acute benzodiazepine withdrawal syndrome after midazolam infusions in children. **Crit.Care Med.**, Baltimore, v. 17, n. 3, p. 301-302, 1989.
- 85 TASKER, R.C.; DEAN, J.M. Status epilepticus. In: ROGERS, M.C. et al. (coord.). **Textbook of pediatric intensive care**. Baltimore : William & Wilkins, 1992. p. 751-777.
- 86 TONER, W.; HOWARD, P.J.; MCGOWAN, WAW.; DUNDEE, J.W. Another look at acute tolerance to thiopentone. **Br. J. Anaesth.**, London, v. 52, p. 1005, 1980.
- 87 TOWNE, A.R.; PELLOCK, J.M.; DAIJIN, K.O.; DeLORENZO, R. Determinants of mortality in status epilepticus. **Epilepsia**, New York, v. 35, n. 1, p. 27-34, 1994.
- 88 TREIMAN, D.M. Eletroclinical features of status epilepticus. **Clin. Neurophysiol.**, New York, v.12, n. 4, p. 343-362, 1995.
- 89 TREIMAN, D.M. Pharmacokinetics and clinical use of benzodiazepines in the management of status epilepticus. **Epilepsia**, New York, v. 30, supl. 2, p. 4-10, 1989.
- 90 TREIMAN, D.M. Status epilepticus. In LAIDLAW, J.; RICHENS, A.; CHADWICK, D. (Ed.). **A textbook of epilepsy**. Edinburgh : Churchill Livingstone, 1990. p. 205-20.
- 91 TREIMAN, D.M.; WALTON, N.Y.; KENDRICK, C.A. A. A progressive sequence of eletroencephalographic changes during generalized convulsive status epilepticus. **Epilepsia**, New York, v. 31, p. 49-60, 1990.
- 92 TRONCOSO, L.A.; KLEINSTEUBER, K.; LÓPEZ, I.S.; AVARIA, M.D.L.A.B.; NOVOA, F.S. Estado epiléptico no convulsivo en niños. **Rev. Chil. Pediatr.**, Santiago, v. 66, n. 5, p. 260-264, 1995.

- 93 TUNIK, M.G.; YOUNG, G.M. Status epilepticus In children: the acute management. **Pediatr. Clin. of North Am.**, Philadelphia, v. 39, n. 5, p. 1007-30, 1992.
- 94 UTHMAN, B.M.; WILDER, B.J. Emergency management of seizures: an overview. **Epilepsia**, New York, v. 30, suppl. 2, p. 33-37, 1989.
- 95 WALKER, M.C.; HOWARD, R.S.; SMITH, S.J.; MILLER, D.H.; SHORVON, S.D.; HIRSCH, N.P. Diagnosis and treatment of status epilepticus on a neurological intensive care unit. **Q. J. Med.**, Oxford, v. 89, p. 913-920, 1996.

ANEXO 1
IDENTIFICAÇÃO/DADOS GERAIS
GRUPO A – MIDAZOLAM
GRUPO B - THIOPENTAL

1. IDENTIFICAÇÃO:

1.1 CASO no _____

NOME: _____ Gênero: Masc ☐ Fem ☐ Registro nº _____

Idade em anos: _____ Unidade de Internação: _____

Data Admissão: _____ Alta/Óbito: _____ Tempo de Internamento: _____ dias

Observações: _____

2. Exame Físico: Peso: _____ g Estatura _____ cm Perímetro Cefálico: _____

Desenvolvimento Psicomotor - Normal ☐ Anormal ☐ Raça: Branca ☐ Não Branca ☐

Temperatura na Admissão: _____ °C Temperatura a (+) elevada na Internação: _____ °C

Nível de Consciência: Alerta ☐ Sonolência ☐ Torpor ☐ Coma ☐Distúrbio Metabólico na Admissão: Acidose S ☐ N ☐ Hiperpotassemia ☐ Hipopotassemia ☐Hipercalemia ☐ Hipocalcemia ☐ Hipomagnesemia ☐ Hipermagnesemia ☐

3. TIPO DO ESTADO DE MAL EPILEPTICO(EME):

CONVULSIVO: Generalizado: Crises Tônicas ☐ Tônico-clônicas ☐ Atônicas ☐ Mioclônicas ☐CONVULSIVO: Focal: Crises Tônicas ☐ Tônico-clônicas ☐ Atônicas ☐ Mioclônicas ☐NÃO CONVULSIVO: Ausência ☐ Parcial Complexa ☐ Contrações Faciais S ☐ N ☐Sialorréia/Salivação: Sim ☐ Não ☐ Mordedura de Língua Sim ☐ Não ☐ Contrações Oculares S ☐ N ☐

Frequência Cardíaca na Admissão: _____ Durante a Crise: _____ Pós-crise _____

4. ETIOLOGIA DO ESTADO DE MAL EPILEPTICO:

Idiopático ☐ Idiopático Febril ☐ Idiopático ☐ T.C.E ☐ Encefalopatia Anóxico-Isquêmica ☐Epilepsia Pgressa ☐ Neurocisticercose ☐ Meningoencefalite Bacteriana ☐ Viral ☐Esclerose Tuberosa ☐ Hidrocefalia ☐ Distúrbios Hidroeletrolíticos/Desidratação ☐Hipoglicemia ☐ Tumor em S.N.C ☐ Malformação S.N.C ☐Etiologia Criptogênica (Sind.Reye) ☐ Outros _____

5. CONTROLE DO ESTADO DE MAL EPILEPTICO

MIDAZOLAM

5.1 Não Controlado com dose de 15µg ☐5.2 Não Controlado com dose inferior a 15µg ☐5.3. Controlado com 0.25µg/kg/minuto ☐Controlado com 0.5 µg/kg/min ☐" " 1.0µg/kg/min ☐" " 2.0µg/kg/min ☐" " 3.0µg/kg/min ☐" " 4.0µg/kg/min ☐" " 5.0µg/kg/min ☐" " 6.0mg/kg/min ☐" " 7.0µg/kg/min ☐" " 8.0µg/kg/min ☐" " 10.0µg/kg/min ☐" " 15.0µg/kg/min ☐

Dose Total Inicial em Bolo do Midazolam _____

Dose Total Utilizada do Midazolam _____

Dose Inicial do Midazolam _____

Dose Máxima em infusão contínua _____

Dose Média do Midazolam _____

THIOPENTAL

5.1.2- Não controlado ☐5.2.2- 1-10µg/kg/min ☐5.3.2- 10-20µg/kg/min ☐5.4.2- 20-30µg/kg/min ☐5.5.2- 30-40µg/kg/min ☐5.6.2- 40-50µg/kg/min ☐5.7.2- 50-60µg/kg/min ☐5.8.2- 60-70µg/kg/min ☐5.9.2- 70-80µg/kg/min ☐5.10.2- 80-90µg/kg/min ☐5.11.2- 90-100µg/kg/min ☐5.12.2- 100-120µg/kg/min ☐5.13.2- 120-140µg/kg/min ☐5.14.2- > 140µg/kg/min ☐

Thiopental _____

Thiopental _____

Thiopental _____

Thiopental _____

Thiopental _____

6. TEMPO NECESSÁRIO PARA O CONTROLE DO ESTADO DE MAL EPILEPTICO

Registrar a hora de controle

- | | | | |
|-----------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|
| 6.1 Primeiras 6 horas | <input type="checkbox"/> | 6.7 De 48-60 horas | <input type="checkbox"/> |
| 6.2 De 6 - 12 horas | <input type="checkbox"/> | 6.8 De 60-72 horas | <input type="checkbox"/> |
| 6.3 De 12-18 horas | <input type="checkbox"/> | 6.9 De 72-84 horas | <input type="checkbox"/> |
| 6.4 De 18-24 horas | <input type="checkbox"/> | 6.10 De 84-100 horas | <input type="checkbox"/> |
| 6.5 De 24-36 horas | <input type="checkbox"/> | 6.11 Superior a 100 horas | <input type="checkbox"/> |
| 6.6 De 36-48 horas | <input type="checkbox"/> | 6.12 Não controlado | <input type="checkbox"/> |

7. COMPLICAÇÕES COM A TERAPIA DO MIDAZOLAM

THIOPENTAL

- | | | | |
|--|--------------------------|--------|--------------------------|
| 7.1 <input type="checkbox"/> Necessidade de Entubação com Ventilação Assistida | <input type="checkbox"/> | 7.1.2 | <input type="checkbox"/> |
| 7.2 <input type="checkbox"/> Ausência de Entubação com Ventilação Assistida | <input type="checkbox"/> | 7.2.2 | <input type="checkbox"/> |
| 7.4 <input type="checkbox"/> Alteração Gasométrica-Acidose | <input type="checkbox"/> | 7.4.2 | <input type="checkbox"/> |
| 7.5 <input type="checkbox"/> Hipotensão Arterial | <input type="checkbox"/> | 7.5.2 | <input type="checkbox"/> |
| 7.6 <input type="checkbox"/> Hipoglicemia | <input type="checkbox"/> | 7.6.2 | <input type="checkbox"/> |
| 7.7 <input type="checkbox"/> Hipo ou hipernatremia | <input type="checkbox"/> | 7.7.2 | <input type="checkbox"/> |
| 7.8 <input type="checkbox"/> Hipopotassemia ou Hiperpotassemia | <input type="checkbox"/> | 7.8.2 | <input type="checkbox"/> |
| 7.9 <input type="checkbox"/> Hipocalcemia ou Hipercalcemia | <input type="checkbox"/> | 7.9.2 | <input type="checkbox"/> |
| 7.10 <input type="checkbox"/> Hipomagnesemia/Hipermagnesemia | <input type="checkbox"/> | 7.10.2 | <input type="checkbox"/> |
| 7.11 <input type="checkbox"/> Broncopneumonia | | | |
| 7.12 <input type="checkbox"/> Sepsis | | | |

8. DESENVOLVIMENTO PSICOMOTOR APÓS O ESTADO DE MAL EPILEPTICO

- | | |
|---|--------------------------|
| 8.1 Normal | <input type="checkbox"/> |
| 8.2 Anormal com comprometimento neurológico grave | <input type="checkbox"/> |
| 8.3 Anormal " " Moderado | <input type="checkbox"/> |
| 8.4 Anormal " " Leve | <input type="checkbox"/> |
| 8.5 Óbito no decurso do tratamento | <input type="checkbox"/> |

9. ALTERAÇÕES ELETRENOCEFALOGRÁFICAS NO 1º EEG

- | | |
|--|-------|
| 9.1 Padrão Surto-Supressão | |
| 9.2 Anormalidades na Atividade de Base | _____ |
| 9.3 Anormalidades Epileptiformes | _____ |
| 9.4 EEG Normal | |

10. ALTERAÇÕES ELETRENOCEFALOGRÁFICAS NO 2º EEG

- | | |
|---|-------|
| 10.1 Padrão de Surto-Supressão | |
| 10.2 Anormalidades na Atividade de Base | _____ |
| 10.3 Anormalidades Epileptiformes | _____ |
| 10.4 EEG Normal | |

11. ACHADOS NA TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTADORIZADA DO CRÂNIO

12. TEMPO DE ESTADO DE MAL CONVULSIVO ANTES DO INICIO DO USO DA MEDICAÇÃO

- | | | | | | | | |
|----------------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------|----------------------------|--------------------------|----------------------|--------------------------|
| 12.1 30 minutos | <input type="checkbox"/> | 12.2 30-60 minutos | <input type="checkbox"/> | 12.3 60-90 minutos | <input type="checkbox"/> | 12.4 90-120 minutos | <input type="checkbox"/> |
| 12.5 120-150 minutos | <input type="checkbox"/> | 12.6 150-180 minutos | <input type="checkbox"/> | 12.7 180-210 minutos | <input type="checkbox"/> | 12.8 210-240 minutos | <input type="checkbox"/> |
| 12.9 240-270 minutos | <input type="checkbox"/> | 12.10 270-300 minutos | <input type="checkbox"/> | 12.11 Acima de 300 minutos | <input type="checkbox"/> | | |

ANEXO 2
OBSERVAÇÃO CLÍNICA DO ESTADO DE MAL EPILEPTICO
CONTROLE DA INFUSÃO DO MIDAZOLAM
GRUPO – MIDAZOLAM - OBSERVAÇÃO

Nome: _____ Prontuário: _____ Caso: _____
 Gênero: ☐ Fem. ☐ Masc. Idade: _____ Peso: _____ Raça: _____

OBSERVAÇÃO CLÍNICA DAS CRISES - EME

TEMPO DO EME ANTES DO INICIO DO USO DO MIDAZOLAM:

60 Minutos ☐ 90 Minutos ☐ 120 Minutos ☐ 3-6hs ☐ 6-9hs ☐ 9-12hs ☐ Acima de 12hs ☐

DROGAS USADAS ANTES DO USO DO MIDAZOLAM:

FENITOÍNA _____ mg/kg FENOBARBITAL _____ mg/kg DIAZEPAM _____ mg/kg OUTRAS: _____

USO DE OUTRA DROGA CONCOMITANTE AO MIDAZOLAM - NÃO ☐ SIM ☐ Fenitoína ☐ Fenobarbital ☐

Outra droga _____ dose: _____

TIPO DE CRISES

[illegible]

ANEXO 3
OBSERVAÇÃO CLÍNICA DO ESTADO DE MAL EPILEPTICO
CONTROLE DA INFUSÃO DO THIOPENTAL
GRUPO B – THIOPENTAL – HISTÓRICO

ANEXO 4
DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

ANEXO 5
QUADROS ESTATÍSTICOS

QUADRO 1 - DADOS GERAIS DOS PACIENTES MEDICADOS COM MIDAZOLAM (GRUPO A) E COM THIOPENTAL (GRUPO B)

DADOS	GRUPO A ⁽¹⁾ (n = 24)		GRUPO B (n = 26)	
	Número	%	Número	%
GÊNERO ⁽²⁾				
• Masculino	10	50,0	12	46,2
• Feminino	10	50,0	14	53,8
RAÇA ⁽²⁾				
• Branca	20	100,0	25	96,2
• Não Branca	-	-	01	3,8
ÓBITO ⁽²⁾	03	15,0	05	19,2
DESENVOLVIMENTO PSICOMOTOR ⁽²⁾				
• Normal	09	45,0	21	80,8
• Anormal	11	55,0	05	19,2
NÍVEL DE CONSCIÊNCIA				
• Alerta	01	4,1	-	-
• Sonolência	10	41,7	01	3,8
• Torpor	09	37,5	02	7,7
• Coma	04	16,7	23	88,5
MORDEDURA DE LÍNGUA				
• Uma	01	4,2	02	7,7
• Duas	-	-	01	3,8
RESPIRAÇÃO				
• Normal	21	87,5	01	3,8
• Assistida	03	12,5	25	96,2
DISTÚRBIO METABÓLICO				
• Na Admissão				
• Normal	23	95,8	14	53,8
• Acidose Metabólica	01	4,2	12	46,2
• Durante o Internamento				
• Normal	22	91,7	15	57,7
• Acidose Metabólica	02	8,3	08	30,8
• Alcalose Metabólica	-	-	03	11,5
DISTÚRBIO HIDROELETROLÍTICO				
• Na Admissão				
• Normal	24	100,0	23	88,5
• Hiponatremia	-	-	01	3,9
• Hipernatremia	-	-	01	3,8
• Hipocalcemia	-	-	01	3,8
• Durante o Internamento				
• Normal	22	91,7	20	76,9
• Hiponatremia	01	4,2	01	3,9
• Hipernatremia	-	-	02	7,7
• Hipocalcemia	-	-	01	3,8
• Hipercalcemia	-	-	02	7,7
• Hipopotassemia	01	4,1	-	-
ENTUBAÇÃO	02	8,3	25	96,2
HIPOGLICEMIA	02	8,3	04	15,4
PNEUMONIA	02	8,3	11	42,3
SEPSIS	02	8,3	09	34,6

Continua

QUADRO 1 - DADOS GERAIS DOS PACIENTES MEDICADOS COM MIDAZOLAM (GRUPO A) E COM THIOPENTAL (GRUPO B)

DADOS	Conclusão			
	GRUPO A ⁽¹⁾		GRUPO B	
	(n = 24)		(n = 26)	
	Número	%	Número	%
ETIOLOGIA				
• Idiopático	02	8,4	03	11,5
• Idiopático Febril	-	-	04	15,4
• Encefalopatia Anóxico-Isquêmica	-	-	02	7,7
• Trauma	-	-	01	3,9
• Meningoencefalite Bacteriana	03	12,5	04	15,4
• Meningoencefalite Viral	02	8,3	01	3,8
• Epilepsia	10	41,7	03	11,5
• Esclerose Tuberosa	02	8,3	-	-
• Distúrbio Metabólico	-	-	04	15,4
• Malformação do SNC	02	8,3	-	-
• Síndrome de Reye	-	-	04	15,4
• Paralisia Cerebral	01	4,2	-	-
• Tumor	02	8,3	-	-
ELETROENCEFALOGRAMA				
• Surtos de Supressão (1)	-	-	05	19,2
• Lentificação Leve (2)	03	12,5	05	19,2
• Lentificação Moderada (3)	05	20,8	06	23,1
• Lentificação Intensa (4)	02	8,3	02	7,7
• Desc. Epilep. Generalizadas (5)	02	8,3	01	3,9
• Desc. Epilep. Focais (6)	04	16,7	-	-
• Desc. Epilep. + Alentecimento (7)	07	29,2	05	19,2
• Silêncio Cerebral (8)	-	-	01	3,9
• Hipsarritmia (9)	01	4,2	-	-
• Não Relatado	-	-	01	3,8
TAC				
• Normal (0)	14	58,3	13	50,0
• Isquemia Focal (1)	02	8,3	02	7,7
• Isquemia Generalizada (2)	-	-	05	19,2
• Coleção Sub-Sural (4)	01	4,2	03	11,5
• Redução do Volume Cerebral (5)	02	8,3	01	3,9
• Displasias (6)	01	4,2	-	-
• Malformação (7)	01	4,2	-	-
• Calcificações (8)	02	8,3	-	-
• Edema Difuso (9)	01	4,2	-	-
• Não Relatado	-	-	02	7,7
CHOQUE	02	8,3	03	11,5
USO DE ANTICONVULSIVO				
• Não (0)	03	12,5	17	65,4
• DPH (2)	06	25,0	06	23,1
• LAM (6)	01	4,2	-	-
• VAL (7)	02	8,3	-	-
• PB / DPH (8)	06	25,0	03	11,5
• CORT / VAL / BDZ (9)	01	4,2	-	-
• PB / CBZ (10)	02	8,3	-	-
• VIGA / VAL / DPH (12)	02	8,3	-	-
• PB / NTZ (13)	01	4,2	-	-
CIAN_MPRE (Presente)	01	4,1	16	61,5
ANEMIA	02	8,3	10	38,5
AGITAÇÃO	03	12,5	-	-

(1) Em quatro pacientes foi realizado dois procedimentos. (Pacientes = 20).

(2) Percentual calculado em razão do número de pacientes.

QUADRO 2 – ESTATÍSTICA DESCRITIVA PACIENTES MEDICADOS COM MIDAZOLAM (GRUPO A)

VARIÁVEIS	Nº	MÉDIA	DESVIO PADRÃO	MÍNIMO	MÁXIMO	MEDIANA
IDADE (anos)	20	5,2	⁽¹⁾ 5,0	0,4	17,0	3,3
PESO (kg)	20	19,1	⁽¹⁾ 12,3	3,8	45,0	14,5
TEMPO DE INTERNAMENTO (dias)	24	11,6	⁽¹⁾ 6,2	2,0	24,0	10,5
TEMPERATURA						
• Na Admissão	24	36,5	0,8	34,8	38,2	-
• Durante Internação	24	37,5	1,0	36,3	39,4	-
CRISES TÔNICAS						
• Focais	07	15,3	⁽¹⁾ 11,4	3,0	30,0	10,0
• Generalizadas	17	13,4	⁽¹⁾ 9,1	5,0	30,0	10,0
CRISES CLÔNICAS						
• Focais	09	16,6	⁽¹⁾ 10,7	5,0	30,0	10,0
• Generalizadas	04	9,5	⁽¹⁾ 3,0	6,0	12,0	10,0
CRISES MIOCLÔNICAS						
• Focais	02	9,0	1,4	8,0	10,0	-
• Generalizadas	05	14,6	⁽¹⁾ 12,0	5,0	30,0	10,0
CRISES PARCIAIS COMPLEXAS	05	15,0	⁽¹⁾ 10,0	5,0	30,0	10,0
CONTRAÇÕES FACIAIS	20	14,6	⁽¹⁾ 10,2	3,0	30,0	11,0
CONTRAÇÕES OCULARES / PISCAMENTO	11	15,9	⁽¹⁾ 9,9	3,0	30,0	12,0
SALIVAÇÃO E SIALORRÉIA	11	14,3	⁽¹⁾ 10,5	2,0	30,0	10,0
FREQÜÊNCIA CARDÍACA						
• Na Admissão	24	110,0	19,2	88,0	150,0	-
• Durante a Crise	24	124,8	20,1	96,0	170,0	-
• Após a Crise	24	105,1	13,1	88,0	130,0	-
DOSAGEM DE MIDAZOLAN						
• Dose Total Inicial em Bolo	24	4,8	⁽¹⁾ 3,5	0,8	15,0	4,0
• Dose Total Utilizada	24	183,2	⁽¹⁾ 398,6	5,7	1 963,0	39,9
• Dose Inicial Utilizada por Infusão Contínua	24	0,8	⁽¹⁾ 0,4	0,2	2,0	0,6
• Dose Máxima para Controle	24	3,1	⁽¹⁾ 3,1	0,3	15,0	2,0
• Dose Média Utilizada por Infusão	24	1,9	⁽¹⁾ 1,4	0,2	6,0	2,0
TEMPO PARA CONTROLAR AS CRISES (hs)	23	26,9	⁽¹⁾ 24,1	6,0	90,0	24,0
TP_EST_PRE	24	14,5	⁽¹⁾ 15,3	1,0	72,0	12,0
CRISE						
• 6 horas	24	14,2	⁽¹⁾ 9,9	3,0	30,0	10,0
• 12 horas	19	8,6	⁽¹⁾ 8,2	2,0	30,0	6,0
• 18 horas	12	4,3	⁽¹⁾ 2,4	1,0	10,0	4,0
• 24 horas	12	3,0	⁽¹⁾ 1,6	1,0	6,0	2,5
• 36 horas	08	3,9	⁽¹⁾ 4,7	1,0	15,0	2,5
• 48 horas	05	3,8	⁽¹⁾ 4,7	1,0	12,0	2,0
• 72 horas	05	3,4	⁽¹⁾ 1,7	2,0	6,0	3,0
• 96 horas	01	-	-	-	-	-
• NH	01	-	-	-	-	-

(1) Desvio padrão muito elevado, recomenda-se utilizar a mediana.

QUADRO 3 - ESTATÍSTICA DESCRITIVA PACIENTES MEDICADOS COM THIOPENTAL (GRUPO B)

VARIÁVEIS	Nº	MÉDIA	DESVIO PADRÃO	MÍNIMO	MÁXIMO	MEDIANA
IDADE (anos)	26	2,5	⁽¹⁾ 2,8	0,3	9,0	0,9
PESO (kg)	26	10,3	⁽¹⁾ 6,6	3,2	26,0	8,0
TEMPO DE INTERNAMENTO (dias)	26	20,8	⁽¹⁾ 11,6	5,0	53,0	21,0
TEMPERATURA						
• Na Admissão	26	37,3	1,1	35,2	40,0	-
• Durante Internação	26	37,9	0,7	36,7	39,0	-
CRISES TÔNICAS						
• Focais	01	-	-	-	-	-
• Generalizadas	25	20,2	⁽¹⁾ 9,1	5,0	30,0	20,0
CRISES CLÔNICAS						
• Focais	01	-	-	-	-	-
• Generalizadas	15	19,0	⁽¹⁾ 8,0	8,0	30,0	15,0
CRISES PARCIAIS COMPLEXAS	04	23,8	⁽¹⁾ 7,5	15,0	30,0	25,0
CONTRAÇÕES FACIAIS	24	19,8	⁽¹⁾ 9,4	5,0	30,0	17,5
CONTRAÇÕES OCULARES / PISCAMENTO	19	21,1	⁽¹⁾ 9,6	5,0	30,0	25,0
SALIVAÇÃO E SIALORRÉIA	10	12,9	⁽¹⁾ 11,0	3,0	30,0	5,5
FREQUÊNCIA CARDÍACA						
• Na Admissão	26	128,1	14,6	96,0	160,0	-
• Durante a Crise	26	137,3	16,6	100,0	170,0	-
• Após a Crise	26	118,2	12,3	92,0	136,0	-
DOSAGEM DE THIOPENTAL						
• Dose Total Inicial em Bolo	26	11,0	⁽¹⁾ 10,2	3,0	52,0	8,0
• Dose Total Utilizada	26	1 895,7	⁽¹⁾ 2 123,7	96,0	7 788,0	851,0
• Dose Inicial Utilizada por Infusão Contínua	26	17,1	⁽¹⁾ 8,5	10,0	40,0	15,0
• Dose Máxima para Controle	26	61,0	⁽¹⁾ 32,4	20,0	120,0	55,0
• Dose Média Utilizada por Infusão	26	41,3	⁽¹⁾ 16,9	15,0	70,0	40,0
TEMPO PARA CONTROLAR AS CRISES (hs)	26	15,5	⁽¹⁾ 12,5	6,0	60,0	12,0
TP_EST_PRE	26	13,6	⁽¹⁾ 9,6	3,0	48,0	12,0
CRISE						
• 6 horas	26	19,8	⁽¹⁾ 9,1	5,0	30,0	17,5
• 12 horas	21	7,1	⁽¹⁾ 3,7	3,0	20,0	6,0
• 18 horas	05	5,2	⁽¹⁾ 1,9	3,0	8,0	5,0
• 24 horas	02	4,5	⁽¹⁾ 2,1	3,0	6,0	4,5
• 36 horas	02	2,0	0,0	2,0	2,0	-
• 48 horas	01	-	-	-	-	-

(1) Desvio padrão muito elevado, recomenda-se utilizar a mediana.

QUADRO 4 - RESULTADO DOS TESTES APLICADOS NA COMPARAÇÃO DOS DADOS DOS PACIENTES MEDICADOS COM MIDAZOLAM EM RELAÇÃO AOS MEDICADOS COM THIOPENTAL

VARIÁVEIS	RESULTADO DO TESTE	TESTE APLICADO	VALOR TABELADO	SIGNIFICÂNCIA
SEXO	0,00	Qui-Quadrado ⁽¹⁾	p = 0,9690	NS
IDADE	2,167	Mann-Whitney ⁽²⁾	p = 0,030	S
PESO	2,760	Mann-Whitney ⁽²⁾	p = 0,006	S
RAÇA	-	Fisher ⁽¹⁾	p = 0,5652	NS
ÓBITO	-	Fisher ⁽¹⁾	p = 0,5114	NS
TEMPO DE INTERNAMENTO (dias)	3,130	Mann-Whitney ⁽²⁾	p = 0,002	S
DESENVOLVIMENTO PSICOMOTOR	4,90	Qui-Quadrado ⁽¹⁾	p = 0,0269	S
TEMPERATURA				
• Na Admissão	- 2,772	t de Student ⁽²⁾	p = 0,008	S
• Durante Internação	- 1,686	t de Student ⁽²⁾	p = 0,098	NS
NÍVEL DE CONSCIÊNCIA	26,15	Qui-Quadrado ⁽¹⁾	p < 0,00001	S
CRISES TÔNICAS (Generalizadas)	2,499	Mann-Whitney ⁽²⁾	p = 0,012	S
CRISES CLÔNICAS (Generalizadas)	2,324	Mann-Whitney ⁽²⁾	p = 0,020	S
CRISES PARCIAIS COMPLEXAS	25,5	Mann-Whitney ⁽²⁾	p > 0,060	NS
CONTRAÇÕES FACIAIS	2,054	Mann-Whitney ⁽²⁾	p = 0,040	S
CONTRAÇÕES OCULARES/PISCAMENTO	1,459	Mann-Whitney ⁽²⁾	p = 0,144	NS
SALIVAÇÃO E SIALORRÉIA	0,497	Mann-Whitney ⁽²⁾	p = 0,619	NS
RESPIRAÇÃO	32,13	Qui-Quadrado ⁽¹⁾	p < 0,00001	S
FREQÜÊNCIA CARDÍACA				
• Na Admissão	- 3,618	t de Student ⁽²⁾	p < 0,0001	S
• Durante a Crise	- 2,309	"	p = 0,025	S
• Após a Crise	- 3,516	t de Student ⁽²⁾	p < 0,0001	S
DISTÚRBIO METABÓLICO				
• Na Admissão	9,36	Qui-Quadrado ⁽¹⁾	p = 0,0022	S
• Durante o Internamento	5,83	Qui-Quadrado ⁽¹⁾	p = 0,0158	S
DISTÚRBIO HIDROELETROLÍTICO				
• Na Admissão	-	Fisher ⁽¹⁾	p = 0,1327	NS
• Durante o Internamento	-	Fisher ⁽¹⁾	p = 0,1507	NS
TEMPO PARA CONTROLAR AS CRISES (hs)	1,831	Mann-Whitney ⁽²⁾	p = 0,067	NS
ENTUBAÇÃO	35,29	Qui-Quadrado ⁽¹⁾	p < 0,00001	S
HIPOGLICEMIA	-	Fisher ⁽¹⁾	p = 0,3735	NS
PNEUMONIA	5,83	Qui-Quadrado ⁽¹⁾	p = 0,0158	S
SEPSIS	3,61	Qui-Quadrado ⁽¹⁾	p = 0,0575	NS
TP_EST_PRE	0,305	Mann-Whitney ⁽²⁾	p = 0,761	NS
CHOQUE	-	Fisher ⁽¹⁾	p = 0,5391	NS
USO DE ANTICONVULSIVO	12,42	Qui-Quadrado ⁽¹⁾	p = 0,0004	S
CRISE				
• 6 horas	2,358	Mann-Whitney ⁽²⁾	p = 0,018	S
• 12 horas	0,165	"	p = 0,869	NS
• 18 horas	0,747	Mann-Whitney ⁽²⁾	p = 0,455	NS
CIAN_MPRE	16,12	Qui-Quadrado ⁽¹⁾	p = 0,00006	S
ANEMIA	4,67	Qui-Quadrado ⁽¹⁾	p = 0,0307	S
AGITAÇÃO	-	Fisher ⁽¹⁾	p = 0,1033	NS

(1) Resultado do teste obtido através do software "Epi-Info".

(2) Resultado do teste obtido através do software "Primer of Biostatistics".